

キノリン-7-イロキシメチル) -ピペリジン-1-カルボキシリック アシッド tert-ブチル エステル (225 mg) をジメチルスルフォキシド中、チアゾール-2-イルカルバミック アシッド フェニルエステルと併に80°Cで加熱し、表記化合物 (240 mg) を固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.19-1.32 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.75-1.84 (2H, m), 2.01-2.11 (1H, m), 2.66-2.87 (2H, m), 3.94-4.04 (2H, m), 4.17 (2H, d, J=5.6Hz), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (1H, d, J=3.2Hz), 7.27 (2H, d, J=8.8Hz), 7.37 (1H, d, J=3.2Hz), 7.58 (1H, s), 7.62 (2H, d, J=8.8Hz), 8.71 (1H, d, J=5.2Hz), 8.75 (1H, s), 9.14 (1H, brs).

中間体は以下のようにして合成した。

#### 製造例 7 1 5 - 1

##### 4-(4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノキノリン-7-イロキシメチル)-ピペリジン-1-カルボキシリック アシッド tert-ブチルエステル

製造例 7 1 3 - 2 と同様にして 4-(4-アミノフェノキシ)-7-ヒドロキシノリン-6-カルボニトリル (0.32 g) をジメチルホルムアミド中ソジウムヒドリドで処理した後、4-ブロモエチルピペリジン-1-カルボキシリック アシッド tert-ブチルエステルと反応させ、表記化合物 (225 mg) を固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.18-1.32 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.75-1.82 (2H, m), 1.98-2.10 (1H, m), 2.62-2.92 (2H, m), 3.94-4.03 (2H, m), 4.15 (2H, d, J=6Hz), 5.16-5.21 (2H, m), 6.45 (1H, d, J=5.2Hz), 6.65 (2H, d, J=8.8Hz), 6.93 (2H, d, J=8.8Hz), 7.55 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz), 8.70 (1H, s).

#### 実施例 7 1 6

##### 1-(4-(6-シアノ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)キノリン-4-イロキシ)フェニル)-3-(チアゾール-2-イル)ウレア

製造例 6 7 0 - 4 と同様にして 4-(6-シアノ-4-(4-(3-チアゾール-2-イル-ウレイド)-フェノキシ)-キノリン-7-イロキシメチル)-ピペリジン-1-カルボキシリック アシッド tert-ブチルーエステル (240 mg) をトリフルオロ酢酸で脱保護し表記化合物 (220 mg) を固体として

得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.46-1.59 (2H, m), 1.87-1.96 (2H, m), 2.06-2.18 (1H, m), 2.78-2.89 (2H, m), 3.08-3.38 (2H, m), 4.13 (2H, d, J=6Hz), 6.43 (1H, d, J=5.2Hz), 7.07 (1H, d, J=3.2Hz), 7.20 (2H, d, J=9.2Hz), 7.36 (1H, d, J=3.2Hz), 7.57 (1H, s), 7.68 (2H, d, J=9.2Hz), 8.63 (1H, d, J=5.2Hz), 8.71 (1H, s), 9.82 (1H, br).

#### 実施例 7 1 7

1-(4-(6-シアノ-7-(1-メチルピペリジン-4-イルメトキシ)キノリン-4-イロキシ)フェニル)-3-(チアゾール-2-イル)ウレア

実施例 6 7 0 と同様にして 1-(4-(6-シアノ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)キノリン-4-イロキシ)フェニル)-3-(チアゾール-2-イル)ウレア (220mg) から表記化合物 (51mg) を固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.35-1.48 (2H, m), 1.75-1.85 (2H, m), 1.89-1.96 (1H, m), 2.18 (3H, brs), 2.79-2.86 (2H, m), 3.18-3.38 (2H, m), 4.15 (2H, d, J=5.6Hz), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.10 (1H, d, J=3.2Hz), 7.27 (2H, d, J=9.2Hz), 7.37 (1H, d, J=3.2Hz), 7.58 (1H, s), 7.63 (2H, d, J=9.2Hz), 8.72 (1H, d, J=5.2Hz), 8.76 (1H, s), 9.20 (1H, br).

#### 実施例 7 1 8

N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシー-2-トリフルオロメチルフェニル)-N'-エチルウレア

エチルアミン 2N テトラヒドロフラン溶液 (0.10ml) をジメチルスルホキサイド (0.5ml) に加え、ここに (4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシー-2-トリフルオロメチルフェニル) カーバミックアシド フェニルエステル (25mg) を溶解し 10 分間攪拌した。この反応溶液に水、酢酸エチルを加え析出した結晶を濾取し表記化合物 (5.0mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 1.08 (3H, t, J=7.2Hz), 3.10-3.18 (2H, m), 4.04 (3H, s), 6.54 (1H, d, J=5.2Hz), 7.00-7.07 (1H, m), 7.51-7.63 (3H, m), 7.74 (1H, brs), 7.82-7.88 (2H, m), 8.06-8.13 (1H, m), 8.66-8.70 (2H, m)

#### 実施例 7 1 9

N-[4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-ト  
リフルオロメチルフェニル]-N'-メチルウレア

メチルアミン 2 N テトラヒドロフラン溶液 (1.00 ml) に [4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-トトリフルオロメチルフェニル] カーバミックアシド フェニルエステル (25 mg) を加え、10 分間攪拌した。析出した結晶を濾取しテトラヒドロフランで洗浄して表記化合物 (10 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 2.68(3H, d, J=4.0Hz), 4.04(3H, s), 6.54(1H, d, J=5.6Hz), 6.87-6.94(1H, m), 7.51-7.63(3H, m), 7.75(1H, brs), 7.86(1H, brs), 7.90(1H, brs), 8.03-8.09(1H, m), 8.66-8.70(2H, m)

実施例 720

N-(4-(7-ベンジルオキシ-6-シアノ-キノリン-4-イルオキシ)-2、3-ジメチルフェニル)-N'-シクロプロピルウレア

ジメチルホルムアミド (10 ml) にシクロプロピルアミン (1 ml) を加え、ここに (4-(7-ベンジルオキシ-6-シアノ-キノリン-4-イルオキシ)-2、3-ジメチルフェニル) カーバミック アシッド フェニルエステル (1.99 g) を加えて、室温で 10 分間攪拌した。ここに水 (30 ml) と酢酸エチル (30 ml) とを加え、析出した結晶を濾取し、これを酢酸エチルで洗浄して表題化合物 (1660 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 0.40-0.45(2H, m), 0.62-0.67(2H, m), 2.03(3H, s), 2.16(3H, s), 2.52-2.59(1H, m), 5.47(2H, s), 6.33(1H, d, J=5.2Hz), 6.68-6.74(1H, m), 7.00(1H, d, J=8.8Hz), 7.35-7.49(3H, m), 7.52-7.73(5H, m), 8.69(1H, d, J=5.2Hz), 8.76(1H, s)

出発物は以下の 2 工程で合成した。

製造例 720-1

4-(4-アミノ-2,3-ジメチルフェノキシ)-7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン

東京化成より購入した 4-アミノ-2,3-キシレノール (2.80 g) をジメチルスルホキシド (15 ml) に溶解させ、室温にて 60% 水素化ナトリウム

(816 mg) を徐々に加えて20分間攪拌した。7-ベンジルオキシ-4-クロロ-6-シアノキノリン(3.0 g)を加えて、100°Cにて4時間攪拌下に加熱した。室温まで放冷し、反応液を酢酸エチルと水で分配、有機層を水、1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、得られた粗生成物を酢酸エチルで洗浄して、表記化合物(1.72 g)を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 1.91(3H, s), 2.01(3H, s), 4.83-4.90 (2H, m), 5.44(2H, s), 6.30(1H, d, J=5.2Hz), 6.60(1H, d, J=8.4Hz), 6.73-6.79(1H, m), 7.33-7.47(3H, m), 7.51-7.58(2H, m), 7.67(1H, s), 8.65(1H, d, J=5.2Hz), 8.80(1H, s)

#### 製造例 720-2

#### [4-(7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン-4-イルオキシ)-2、3-ジメチルフェニル]カーバミックアシッドフェニルエステル

4-(4-アミノ-2,3-ジメチルフェノキシ)-7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン(1.72 g)より製造例141-1に記載の方法で表記化合物(1.99 g)を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 2.02(3H, s), 2.13(3H, s), 5.36(2H, s), 6.32(1H, d, J=5.2Hz), 6.78(1H, brs), 7.00(1H, d, J=8.8Hz), 7.20-7.80(12H, m), 8.62(1H, d, J=5.2Hz), 8.78(1H, s)

#### 実施例 721

#### N-[2、3-ジメチル-4-(6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-シクロプロピルウレア

N-[4-(7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン-4-イルオキシ)-2、3-ジメチルフェニル]-N'-シクロプロピルウレア(1600 mg)をテトラヒドロフラン(400 ml)に加え、さらにパラジウム-炭素(2000 mg)を加えて水素気流下で室温終夜攪拌した。パラジウム-炭素を濾過により除去し、ジメチルホルムアミドで洗浄の後、濾液を減圧濃縮して表記化合物(827 mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 0.40-0.46(2H, m), 0.62-0.67(2H, m), 2.03(3H, s),

2.16(3H, s), 2.54-2.60(1H, m), 6.20(1H, d, J=5.2Hz), 6.68(1H, d, J=3.2Hz), 7.00(1H, d, J=8.8Hz), 7.39(1H, brs), 7.65(1H, d, J=8.8Hz) 7.69(1H, s), 8.59(1H, d, J=5.2Hz), 8.71(1H, s)

### 実施例 7 2 2

*N- (4- (6-シアノ-7- (3-ピロリジン-1-イルプロポキシ) キノリ*  
*ン-4-イルオキシ) -2、3-ジメチルフェニル) -N ‘-シクロプロピルウ*  
*レア*

ジメチルホルムアミド(2m1)に実施例7 2 1で合成した*N- [2、3-ジメチル-4- (6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン-4-イルオキシ) フェニル] -N ‘-シクロプロピルウレア*(100mg)、1-(3-クロロプロピル)ピロリジン塩酸塩(95mg)、炭酸カリウム(150mg)を加え、60°Cで7時間加熱した。この反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を酢酸エチルで洗浄し、表記化合物(49mg)を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) 0.38-0.44(2H, m), 0.59-0.66(2H, m), 1.64-1.71(4H, m), 1.94-2.00(2H, m), 2.01(3H, s), 2.14(3H, s), 2.40-2.60(7H, m), 4.33(2H, t, J=6.4Hz), 6.30(1H, d, J=5.6Hz), 6.82(1H, brs), 6.99(1H, d, J=8.8Hz), 7.58(1H, s), 7.64(1H, d, J=8.8Hz) 7.69(1H, brs), 8.67(1H, d, J=5.6Hz), 8.80(1H, s).

### 実施例 7 2 3

*N- (4- (6-シアノ-7- ((2R)-2-ヒドロキシ-3-ピロリジン-1-イルプロポキシ) キノリン-4-イルオキシ) -2、3-ジメチルフェニル) -N ‘-シクロプロピルウレア*

*N- (4- (6-シアノ-7- ((2R)-オキシラン-2-イル) メトキシ-キノリン-4-イルオキシ) -2、3-ジメチルフェニル) -N ‘-シクロプロピルウレア*(110mg)にテトラヒドロフラン(2.0m1)とピロリジン(0.20m1)を加えて60°Cで2時間加熱した。この反応溶液を放冷後、析出した結晶を濾取し、表記化合物(18mg)を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm) 0.40-0.46(2H, m), 0.62-0.68(2H, m), 1.65-1.73(4H,

mm), 2.03(3H, s), 2.16(3H, s), 2.45 -2.70(7H, m), 4.00-4.08(1H, m), 4.22(1H, dd, J=10.4, 5.6Hz), 4.32(1H, dd, J=10.4, 3.6Hz), 5.04(1H, d, J=4.4Hz), 6.32(1H, d, J=5.6Hz), 6.67 -6.72(1H, m), 7.02(1H, d, J=8.8Hz), 7.61 -7.72(3H, m), 8.69(1H, d, J=5.6Hz), 8.82(1H, s).

出発物は以下のように合成した。

#### 製造例 7 2 3 - 1

$N$ -(4-(6-シアノ-7-((2R)-オキシラン-2-イル)メトキシキノリン-4-イルオキシ)-2、3-ジメチルフェニル)- $N$ ‘-シクロプロピルウレア

$N$ -(2、3-ジメチル-4-(6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン-4-イルオキシ)-フェニル)- $N$ ‘-シクロプロピルウレア(476mg)をジメチルホルムアミド(4ml)に加え、ここに $p$ -トルエンスルfonyl酸(2R)-グリシジールエステル(365mg)、炭酸カリウム(340mg)を加え、50°Cで4時間加熱した。この反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を酢酸エチルで洗浄し、表記化合物(270mg)を淡黄色結晶として得た。

$^1$ H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) 0.40-0.46(2H, m), 0.62-0.68(2H, m), 2.03(3H, s), 2.16(3H, s), 2.52-2.60(1H, m), 2.80-2.96(2H, m), 3.45-3.52(1H, m), 4.18(1H, dd, J=11.6, 6.4Hz), 4.73(1H, dd, J=11.6, 2.0Hz), 6.34(1H, d, J=5.6Hz), 6.69-6.74(1H, m), 7.01(1H, d, J=8.8Hz), 7.61 -7.75(2H, m), 7.95(1H, brs), 8.70(1H, d, J=5.6Hz), 8.85(1H, s) .

#### 実施例 7 2 4

$N$ -(4-(6-シアノ-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)キノリン-4-イルオキシ)-2、3-ジメチルフェニル)- $N$ ‘-シクロプロピルウレア

$N$ -(4-(6-シアノ-7-((2R)-オキシラン-2-イル)メトキシキノリン-4-イルオキシ)-2、3-ジメチルフェニル)- $N$ ‘-シクロプロピルウレア(80mg)にテトラヒドロフラン(2.0ml)とピペリジン(0.

20 ml) を加えて 60°C で 4 時間加熱した。この反応溶液を放冷後、析出した結晶を濾取し、表記化合物 (50 mg) を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 0.40-0.46(2H, m), 0.62-0.68(2H, m), 1.30-1.55(6H, m), 2.03(3H, s), 2.16(3H, s), 2.30-2.70(7H, m), 4.00-4.09(1H, m), 4.22(1H, dd, J=10.4, 5.6Hz), 4.32(1H, dd, J=10.4, 3.6Hz), 4.95(1H, d, J=4.0Hz), 6.32(1H, d, J=5.6Hz), 6.71-6.74(1H, m), 7.02(1H, d, J=8.8Hz), 7.62-7.70(2H, m), 7.73(1H, brs), 8.69(1H, d, J=5.6Hz), 8.82(1H, s).

#### 実施例 7 2 5

N- (4- (6-シアノ-7- (3-ジエチルアミノ- (2R)-2-ヒドロキシ-プロポオキシ) キノリン-4-イルオキシ) -2、3-ジメチルフェニル)-N'-シクロプロピルウレア

N- (4- (6-シアノ-7- ((2R)-オキシラン-2-イル) メトキシキノリン-4-イルオキシ) -2、3-ジメチルフェニル)-N'-シクロプロピルウレア (80 mg) にテトラヒドロフラン (2.0 ml) とジエチルアミン (0.50 ml) を加えて 60°C で 6 時間加熱した。この反応溶液を放冷後、析出した結晶を濾取し、表記化合物 (32 mg) を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 0.40-0.46(2H, m), 0.62-0.69(2H, m), 0.98(6H, t, J=7.2Hz), 2.03(3H, s), 2.16(3H, s), 2.40-2.70(7H, m), 3.90-4.02(1H, m), 4.22(1H, dd, J=10.4, 5.6Hz), 4.32(1H, dd, J=10.4, 3.6Hz), 4.93(1H, d, J=4.0Hz), 6.32(1H, d, J=5.6Hz), 6.71-6.74(1H, m), 7.02(1H, d, J=8.8Hz), 7.61-7.70(2H, m), 7.72(1H, brs), 8.69(1H, d, J=5.6Hz), 8.82(1H, s).

#### 実施例 7 2 6

N 6-エチル-7-ベンジルオキシ-4- (3-クロロ- (4- ((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ) -6-キノリンカルボキサミド

N 6-エチル-4- (4-アミノ-3-クロロフェノキシ) -7-ベンジルオキシ-6-キノリンカルボキサミド (870 mg, 1.94 mmol) 及びピリジン (460 mg, 5.82 mmol) をジメチルホルムアミド (10 ml) 中に溶解させ、氷冷下フェニルクロロホルメイト (456 mg, 2.91 mmol) を加えた後、室温にて 18 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸

マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた生成物の一部 (460 mg, 0.810 mmol) 及び 40% メチルアミンーメタノール溶液 (0.810 ml) をジメチルホルムアミド (5 ml) 中、室温にて 30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (359 mg, 0.711 mmol, 74 %) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) : 1.07 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.68 (3H, d, J = 4.0 Hz), 3.30 (2H, m), 5.41 (2H, s), 6.54 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.89 (1H, m), 7.23 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.34 - 7.40 (1H, m), 7.40 - 7.49 (3H, m), 7.55 - 7.60 (2H, m), 7.61 (1H, s), 8.13 (1H, s), 8.25 (1H, dd, J = 3.2, 9.2 Hz), 8.36 (1H, t, J = 5.2 Hz), 8.51 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 5.2 Hz).

出発物質は以下の方法で合成した。

#### 製造例 7 2 6 - 1

##### N 6 - エチル - 7 - ベンジルオキシ - 4 - クロロ - 6 - キノリンカルボキサミド

フェニル 7 - ベンジルオキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 6 - キノリンカルボキシレート (2.32 g, 6.25 mmol) にチオニルクロリド (10 ml) と触媒量のジメチルホルムアミドを加えて、攪拌下に 2 時間加熱還流させた。反応液を減圧濃縮し、トルエンで 2 回共沸後、残渣をジメチルホルムアミド (10 ml) 及びトリエチルアミン (5 ml) の混合溶媒に溶解させ、氷水浴冷却下に 2 M - エチルアミン (テトラヒドロフラン溶液) (6.25 ml, 12.5 mmol) を徐々に加えて室温にて 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層をアンモニア水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去し、酢酸エチル、次いでジエチルエーテルを加えて結晶化させ、ろ取、通風乾燥して表記化合物 (723 mg, 2.12 mmol, 34 %) を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) : 1.08 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.30 (2H, m), 5.41 (2H, s), 7.34 - 7.39 (1H, m), 7.40 - 7.46 (2H, m), 7.54 - 7.59 (2H, m), 7.66 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.70 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.42 (1H, m), 8.81 (1H, d,

$J = 4.8 \text{ Hz}$ ).

製造例 7 2 6 - 2

N 6 - エチル - 4 - ( 4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ ) - 7 - ベンジルオキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - アミノ - 3 - クロロフェノール (379 mg, 2.64 mmol) をジメチルスルホキシド (10 ml) に溶解させ、室温にて水素化ナトリウム (106 mg, 2.64 mmol) を徐々に加えて 30 分間攪拌した。N 6 - エチル - 7 - ベンジルオキシ - 4 - クロロ - 6 - キノリンカルボキサミド (720 mg, 2.11 mmol) を加え、100°C にて 2 時間攪拌下に加熱した。室温まで放冷し、反応液を酢酸エチルと水で分配、有機層をアンモニア水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (870 mg, 1.94 mmol, 92 %) を褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) : 1.07 (3H, t,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ ), 3.30 (2H, m), 5.40 (2H, s), 5.43 - 5.49 (2H, m), 6.47 (1H, d,  $J = 5.2 \text{ Hz}$ ), 6.91 (1H, d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ ), 7.01 (1H, dd,  $J = 2.8, 8.8 \text{ Hz}$ ), 7.24 (1H, d,  $J = 2.8 \text{ Hz}$ ), 7.34 - 7.39 (1H, m), 7.41 - 7.46 (2H, m), 7.55 - 7.60 (3H, m), 8.36 (1H, t,  $J = 5.2 \text{ Hz}$ ), 8.52 (1H, s), 8.62 (1H, d,  $J = 5.2 \text{ Hz}$ ).

実施例 7 2 7

N 6 - エチル - 7 - ベンジルオキシ - 4 - ( 3 - クロロ - ( 4 - ((エチルアミノ)カルボニル) アミノ) フェノキシ ) - 6 - キノリンカルボキサミド

N 6 - エチル - 4 - ( 4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ ) - 7 - ベンジルオキシ - 6 - キノリンカルボキサミド (870 mg, 1.94 mmol) 及びピリジン (460 mg, 5.82 mmol) をジメチルホルムアミド (10 ml) 中に溶解させ、氷冷下、フェニルクロロホルメイト (456 mg, 2.91 mmol) を加えた後、室温にて 18 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた生成物の一部 (460 mg, 0.810 mmol) 及び 2 M エチルアミン - テトラヒドロフラン溶液 (4.05 ml) をジメチルホルムアミド (5 ml) 中、室温にて 30 分間攪拌した。反応液を酢

酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (347 mg, 0.669 mmol, 83 %) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.03-1.11 (6H, m), 3.14 (2H, m), 3.30 (2H, m), 5.41 (2H, s), 6.54 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.01 (1H, m), 7.23 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.34-7.40 (1H, m), 7.41-7.49 (3H, m), 7.55-7.60 (2H, m), 7.61 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.27 (1H, dd, J = 3.2, 9.2 Hz), 8.36 (1H, t, J = 5.2 Hz), 8.51 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 5.2 Hz).

#### 実施例 7 2 8

N 6 - エチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ) - 7 - ヒドロキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

N 6 - エチル - 7 - ベンジルオキシ - 4 - (3 - クロロ - (4 - ((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド (344 mg, 0.681 mmol) から実施例 8 3 と同様な手法により、表記化合物 (253 mg, 0.609 mmol, 90 %) を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.18 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.68 (3H, d, J = 4.4 Hz), 3.38 (2H, m), 6.42 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.88 (1H, q, J = 4.4 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.31 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.13 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.61 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.89 (1H, s).

#### 実施例 7 2 9

N 6 - エチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ) - 7 - ヒドロキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

N 6 - エチル - 7 - ベンジルオキシ - 4 - (3 - クロロ - (4 - ((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド (332 mg, 0.640 mmol) から実施例 8 3 と同様な手法により、表記化合物 (247 mg, 0.576 mmol, 90 %) を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.08 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.18 (3H, t, J

= 7.2 Hz), 3.14 (2H, m), 3.39 (2H, m), 6.42 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.00 (1H, t, J = 5.2 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.30 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.08 (1H, s), 8.29 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.61 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.90 (1H, s).

### 実施例 7 3 0

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((1-メチル-4-ピペリジル)メトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド) (80.0 mg, 0.193 mmol)、tert-ブチル 4-(ブロモメチル)-1-ピペリジンカルボキシレート (80.5 mg, 0.289 mmol) 及び炭酸カリウム (33.3 mg, 0.241 mmol) をジメチルホルムアミド (1 ml) 中、60°Cにて 15 時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた生成物をトリフルオロ酢酸 (1 ml) 中、室温にて 1 時間攪拌後、反応液を減圧濃縮し、残査をメタノールに溶解させ、トリエチルアミンを滴下し中和した。溶媒留去し、残査をテトラヒドロフラン (2 ml) -メタノール (2 ml) の混合溶媒に溶解させ、37%ホルムアルデヒド水溶液 (0.360 ml)、酢酸 (0.070 ml) 及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム (36.3 mg, 0.579 mmol) を室温にて順次加えて 15 分間攪拌した。反応液に塩基性シリカゲルを加え濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、目的物画分を減圧濃縮し、得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (57.5 mg, 0.109 mmol, 57 %) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.16 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.38 (2H, m), 1.72-1.92 (5H, m), 2.17 (3H, s), 2.68 (3H, d, J = 4.4 Hz), 2.81 (2H, m), 3.36 (2H, m), 4.11 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.53 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.87 (1H, m), 7.22 (1H, dd, J = 2.8, 8.8 Hz), 7.46 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.49 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.20-8.28 (2H, m), 8.50 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 7 3 1

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((1-メチル-4-ピペリジル)メトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド(78.0 mg, 0.182 mmol)、tert-ブチル 4-(プロモメチル)-1-ピペリジンカルボキシレート(75.9 mg, 0.273 mmol)及び炭酸カリウム(31.4 mg, 0.228 mmol)をジメチルホルムアミド(1 ml)中、60°Cにて15時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた生成物をトリフルオロ酢酸(1 ml)中、室温にて1時間攪拌後、反応液を減圧濃縮し、残査をメタノールに溶解させ、トリエチルアミンを滴下し中和した。溶媒留去し、残査をテトラヒドロフラン(2 ml)-メタノール(2 ml)の混合溶媒に溶解させ、37%ホルムアルデヒド水溶液(0.340 ml)、酢酸(0.070 ml)及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム(34.3 mg, 0.546 mmol)を室温にて順次加えて15分間攪拌した。反応液に塩基性シリカゲルを加え濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、目的物画分を減圧濃縮し、得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物(58.1 mg, 0.108 mmol, 59%)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.08 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.16 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.38 (2H, m), 1.72-1.92 (5H, m), 2.17 (3H, s), 2.81 (2H, m), 3.14 (2H, m), 3.35 (2H, m), 4.10 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.53 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.00 (1H, m), 7.22 (1H, dd, J = 2.8, 8.8 Hz), 7.47 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.49 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.22-8.29 (2H, m), 8.50 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 7 3 2

N 6-メトキシ-7-ベンジルオキシ-4-(3-クロロ-(4-((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド

N 6-メトキシ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-7-ベンジルオキシ-6-キノリンカルボキサミド (81.0 mg, 0.180 mmol) 及びピリジン (32.0 mg, 0.404 mmol) をジメチルホルムアミド (2 ml) 中に溶解させ、氷冷下、フェニルクロロホルメイト (42.3 mg, 0.270 mmol) を加えた後、室温にて 30 分間攪拌した。反応液に 2 M エチルアミン-テトラヒドロフラン溶液 (0.270 ml) を加え、さらに室温にて 30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を、ジエチルエーテルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (68.5 mg, 0.131 mmol, 73 %) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) : 1.08 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.15 (2H, m), 3.72 (3H, s), 5.40 (2H, s), 6.54 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.01 (1H, m), 7.22 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.32 -7.37 (1H, m), 7.40 -7.46 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.53 -7.60 (3H, m), 8.07 (1H, s), 8.27 (1H, dd, J = 3.2, 9.2 Hz), 8.34 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 5.2 Hz), 11.53 (1H, br s).

出発物質は以下の方法で合成した。

#### 製造例 7 3 2-1

#### N 6-メトキシ-7-ベンジルオキシ-4-クロロ-6-キノリンカルボキサミド

フェニル 7-ベンジルオキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-6-キノリンカルボキシレート (2.32 g, 6.25 mmol) にチオニルクロリド (10 ml) と触媒量のジメチルホルムアミドを加えて、攪拌下に 2 時間加熱還流させた。反応液を減圧濃縮し、トルエンで 2 回共沸後、残渣をジメチルホルムアミド (20 ml) 及びトリエチルアミン (20 ml) の混合溶媒に溶解させ、氷水浴冷却下にメトキシリアミン ヒドロクロリド (10.4 g, 125 mmol) を加えて室温にて 18 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、目的物画分を減圧濃縮し、得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することによ

り、表記化合物 (392 mg, 1.14 mmol, 18 %) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) : 3.72 (3H, s), 5.41 (2H, s), 7.32 -7.38 (1H, m), 7.40-7.46 (2H, m), 7.52-7.56 (2H, m), 7.64-7.70 (2H, m), 8.22 (1H, s), 8.82 (1H, d, J = 4.8 Hz), 11.60 (1H, br s).

### 製造例 7 3 2 - 2

#### N 6 - メトキシ - 4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 7 - ベンジルオキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - アミノ - 3 - クロロフェノール (408 mg, 2.84 mmol) をジメチルスルホキシド (10 ml) に溶解させ、室温にて水素化ナトリウム (114 mg, 2.84 mmol) を徐々に加えて 30 分間攪拌した。 N 6 - メトキシ - 7 - ベンジルオキシ - 4 - クロロ - 6 - キノリンカルボキサミド (388 mg, 1.14 mmol) を加え、100°C にて 18 時間攪拌下に加熱した。室温まで放冷し、反応液を酢酸エチルと水で分配、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、目的物画分を減圧濃縮し、得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (81.0 mg, 0.180 mmol, 16 %) を淡赤色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 3.81 (3H, s), 4.22 (2H, br s), 5.43 (2H, s), 6.68 (1H, d, J = 6.2 Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 2.8, 8.8 Hz), 7.16 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.41 -7.58 (5H, m), 8.14 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 6.2 Hz), 9.35 (1H, s), 10.19 (1H, s).

### 実施例 7 3 3

#### N 6 - メトキシ - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - ヒドロキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

N 6 - メトキシ - 7 - ベンジルオキシ - 4 - (3 - クロロ - (4 - ((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド) (68.3 mg, 0.131 mmol) から実施例 8 3 と同様な手法により、表記化合物 (43.3 mg, 0.101 mmol, 77 %) を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) : 1.08 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.14 (2H, m),

3.76 (3H, s), 6.43 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 7.00 (1H, t,  $J = 5.2$  Hz), 7.25 (1H, dd,  $J = 2.8, 9.2$  Hz), 7.34 (1H, brs), 7.48 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 8.07 (1H, s), 8.27 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 8.60 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 8.64 (1H, s).

### 実施例 7 3 4

N 6-メチル-4-((3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

メチルアミンのメタノール溶液を用いて、実施例 2 4 9 と同様にして目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.38-0.44 (2H, m), 2.62-2.68 (2H, m), 2.50-2.60 (1H, m), 2.85 (3H, d,  $J = 4.8$  Hz), 3.37 (3H, s), 3.79 (2H, t,  $J = 4.4$  Hz), 4.39 (2H, t,  $J = 4.4$  Hz), 6.52 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 7.18 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 7.23 (1H, dd,  $J = 8.8$  Hz, 2.4 Hz), 7.48 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 7.55 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.26 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.35 (1H, q,  $J = 4.8$  Hz), 8.65 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 8.66 (1H, s).

### 実施例 7 3 5

N 6-エチル-4-((3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

エチルアミンのテトラヒドロフラン溶液を用いて、実施例 2 4 9 と同様にして目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.38-0.44 (2H, m), 2.62-2.68 (2H, m), 1.15 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.50-2.60 (1H, m), 3.27-3.40 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.79 (2H, t,  $J = 4.4$  Hz), 4.39 (2H, t,  $J = 4.4$  Hz), 6.51 (1H, d,  $J = 5.6$  Hz), 7.18 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 7.23 (1H, dd,  $J = 8.8$  Hz, 2.8 Hz), 7.48 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 7.54 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.26 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.34 (1H, t,  $J = 4.8$  Hz), 8.65 (1H, d,  $J = 5.6$  Hz), 8.68 (1H, s).

### 実施例 7 3 6

N-(2-クロロ-4-(6-シアノ-7-(3-(1-ペペリジノ)プロポキ

シ) -4-キノリル) オキシフェニル) -N ' -シクロプロピルウレア

N - (4 - (6 -シアノ -7 -ヒドロキシ -4 -キノリル) オキシ -2 -クロロフェニル) -N ' -シクロプロピルウレア (500mg, 1.60mmol) と 1 - (3 -クロロプロピル) ピペリジン ヒドロクロリドから、実施例 7 と同様の手法により表記化合物 (102.2mg, 0.197mmol, 12.3%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.37 (2H, m), 1.48 (2H, m), 1.96 (2H, m), 2.34 (4H, m), 2.43-2.49 (4H, m), 2.56 (1H, m), 4.31 (2H, m), 6.57 (1H, d, J=5.2Hz), 7.19 (1H, d, J=2.8Hz), 7.25 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.49 (1H, d, J=2.8Hz), 7.59 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=8.8Hz), 8.71 -8.74 (2H, m).

実施例 7 3 7

N - (3 -フルオロフェニル) -N' - (4 - (チエノ [2, 3 -d] ピリミジン -4 -イルオキシ) フェニル) ウレア

4 - (4 -ニトロフェノキシ) チエノ [2, 3 -d] ピリミジン 250mg に、鉄粉 370mg, 塩化アンモニウム 750mg、エタノール 30ml、水 3ml を加え 80-85°C にて 2.5 時間攪拌した。室温に戻した後テトラヒドロフランを加え、セライト濾過し、濾液に酢酸エチル、水を加えて、分液抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥、綿栓濾過、濃縮乾固してアミノ体 182mg を得た。この 70mg をトルエン 4ml、アセトニトリル 4ml にリフラックスして溶解させ、3 -フルオロフェニルイソシアネート (90μl) を加え 1 時間攪拌した。室温に放置し、析出している結晶を濾取、乾燥して表題化合物 73mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 6.72-6.80 (1H, m), 7.12 (1H, d, J=7.7Hz), 7.22 (2H, d, J=7.7Hz), 7.28 (1H, dd, J=14.2Hz, 7.1Hz), 7.49 (1H, d, J=14.2Hz), 7.52 (2H, d, J=7.7Hz) 7.64 (1H, dd, J=6.5Hz, 1.5Hz), 7.84 (1H, d, J=6.5Hz), 8.60 (1H, s,), 9.00 (1H, s,), 9.10 (1H, s)

中間体は、以下のようにして合成した。

製造例 7 3 7-1

4 - (4 -ニトロフェノキシ) チエノ [2, 3 -d] ピリミジン

Seans Acad. Sci., Ser, C(1967)264(2)207 に記載の化合物 4-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン 302 mg に 4-ニトロフェノール 600 mg、炭酸カリウム 1, 2 g、ジメチルホルムアミド 2 ml を加え 130°C にて 30 時間攪拌した後、室温にして水を加え、酢酸エチル-トライドロフラン混合溶媒にて分液抽出し、濃縮乾固し得られた固体をエーテルにて洗い、表題化合物 250 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.63(2H, d, J=8.7Hz), 7.68 (1H, d, J=6.1Hz), 8.00(1H, d, J=6.1Hz), 8.35(2H, d, J=8.7Hz), 8.65(1H, s,)

#### 実施例 738

N-(4-フルオロフェニル)-N'-(4-(チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)ウレア

実施例 737 に記載のアミノ体 90 mg から 4-フルオロフェニルイソシアネート (90 μl) を用いて 実施例 737 と同様の方法で表題化合物 92 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.12 (2H, t, J=9.6Hz), 7.20(2H, d, J=8.6Hz), 7.46 (2H, dd, J=9.6Hz, 5.2Hz), 7.52 (2H, d, J=8.6Hz), 7.63 (1H, d, J=6.2Hz), 7.94 (1H, d, J=6.2Hz), 8.59(1H, s), 8.89(1H, s), 8.94(1H, s)

#### 実施例 739

N-(3-フルオロフェニル)-N'-(4-(チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)ウレア

実施例 737 に記載の方法と同様にして 4-(4-ニトロフェノキシ)チエノ[3,2-d]ピリミジン 375 mg からアミノ体 310 mg を得た。このアミノ体 135 mg より、実施例 737 に記載の方法により、3-フルオロフェニルイソシアネート (90 μl) を用いて、表題化合物 250 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 6.72-7.56 (8H, m), 7.65 (1H, d, J=6.2Hz), 8.44 (1H, d, J=6.2Hz), 8.68(1H, s, ), 8.86(1H, s, ), 8.95(1H, s)

中間体は以下のように合成した。

#### 製造例 739-1

4-(4-ニトロフェノキシ)チエノ[3,2-d]ピリミジン

製造例 7 3 7—1 に記載の方法により、Seans Acad. Sci., Ser, C(1967) 264(1)100 に記載の化合物 4-クロロチエノ [3, 2-d] ピリミジン 3 1 5 mg から表題化合物 3 8 2 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.63-7.69(2H, m), 7.70 (1H, d, J=6.1Hz), 8.32-8.38(2H, m), 8.51 (1H, d, J=6.1Hz), 8.73(1H, s,)

#### 実施例 7 4 0

N-(4-フルオロフェニル)-N'-(4-(チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)ウレア

実施例 7 3 9 に記載のアミノ体 1 5 0 mg から実施例 7 3 7 と同様の方法により 4-フルオロフェニルイソシアネート(9 4  $\mu$ l)を用いて表題化合物 1 3 5 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.00-7.56 (8H, m), 7.65 (1H, d, J=6.1Hz), 8.44 (1H, d, J=6.1Hz), 8.67(1H, s), 8.73(1H, s), 8.78(1H, s)

#### 実施例 7 4 1

N-(4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-(3-メタンスルホニルフェニル)ウレア

WO 97/17329 の方法により得られる 4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルアミン(296 mg, 1.00 mmol) 及び(3-メタンスルホニルフェニル)カルバミン酸フェニルエステル(291 mg, 1.00 mmol)をジメチルスルホキシド(3 ml)中、85°Cにて 2 時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を 1 N-水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液；酢酸エチル：メタノール = 30 : 1)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物(430 mg, 0.871 mmol, 87 %)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 3.16 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.05 (3H, s), 6.46 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.12-7.18 (2H, m), 7.41 (1H, s), 7.50-7.62 (6H, m), 7.81 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.11-8.15 (1H, m), 8.48 (1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 7 4 2N—(2—クロロ—4—((6—シアノ—7—(4—ピペリジルメトキシ)—4—キノリル) オキシ) フェニル)—N ‘—メチルウレア

*N—(2—クロロ—4—(6—シアノ—7—ヒドロキシキノリン—4—イルオキシ) フェニル)—N ‘—メチルウレア (1.25 mg)* をジメチルホルムアミド (1.5 ml) に加え、ここに *tert*—ブチル 4—(プロモメチル)—1—ピペリジンカルボキシレート (1.41 mg) と炭酸カリウム (9.3 mg) とを加え、60°Cで3時間加熱した。この反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた粗成生物を酢酸エチルで再結晶し、*tert*—ブチル 4—(((4—(3—クロロ—4—((メチルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ)—6—シアノ—7—キノリル) オキシ) メチル)—1—ピペリジンカルボキシレート (2.1 mg) を淡黄色結晶として得た。これをトリフルオロ酢酸 (1.0 ml) に溶解し、10分間室温で攪拌した。ここに水 2 ml を加えて炭酸水素ナトリウムで中和し、析出した結晶を濾取し、表題化合物 (1.6 mg) を得た。

*H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.20-1.35 (4H, m), 1.70-1.80 (2H, m), 1.90-2.01 (1H, m), 2.66 (3H, d, J=4.4Hz), 2.95-3.05 (2H, m), 4.12 (2H, d, J=6.0Hz), 6.58 (1H, d, J=5.2Hz), 6.84-6.92 (1H, m), 7.21-7.26 (1H, m), 7.48 (1H, d, J=2.4Hz), 7.59 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.22-8.28 (1H, m), 8.71-8.78 (2H, m).*

実施例 7 4 3N—(2—クロロ—4—((6—シアノ—7—((1—メチル—4—ピペリジル) メトキシ)—4—キノリル) オキシ) フェニル)—N ‘—メチルウレア

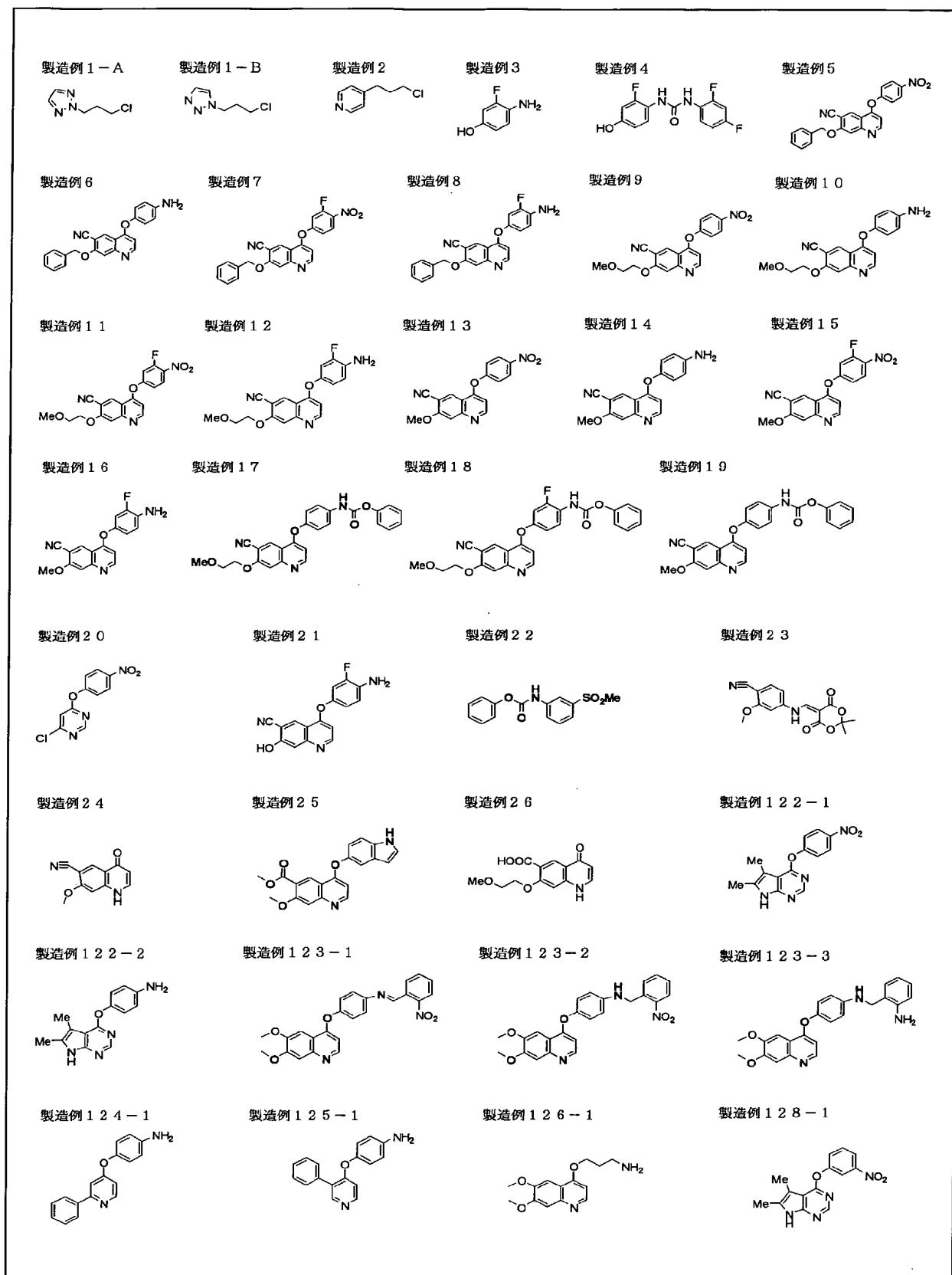
*N—(2—クロロ—4—((6—シアノ—7—(4—ピペリジルメトキシ)—4—キノリル) オキシ) フェニル)—N ‘—メチルウレア (1.5 mg)* をテトラヒドロフラン (0.5 ml) とメタノール (0.5 ml) に溶解後、37%ホルムアルデヒド水溶液 (0.03 ml)、酢酸 (0.06 ml)、ナトリウムシアノボロハイドライド (5.0 mg) を室温にて加え、1時間攪拌した。反応液に水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、これを酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、溶媒留去して粗生成物を得た。これを酢酸エチルで再結晶

し表記化合物（10mg）を白色結晶として得た。

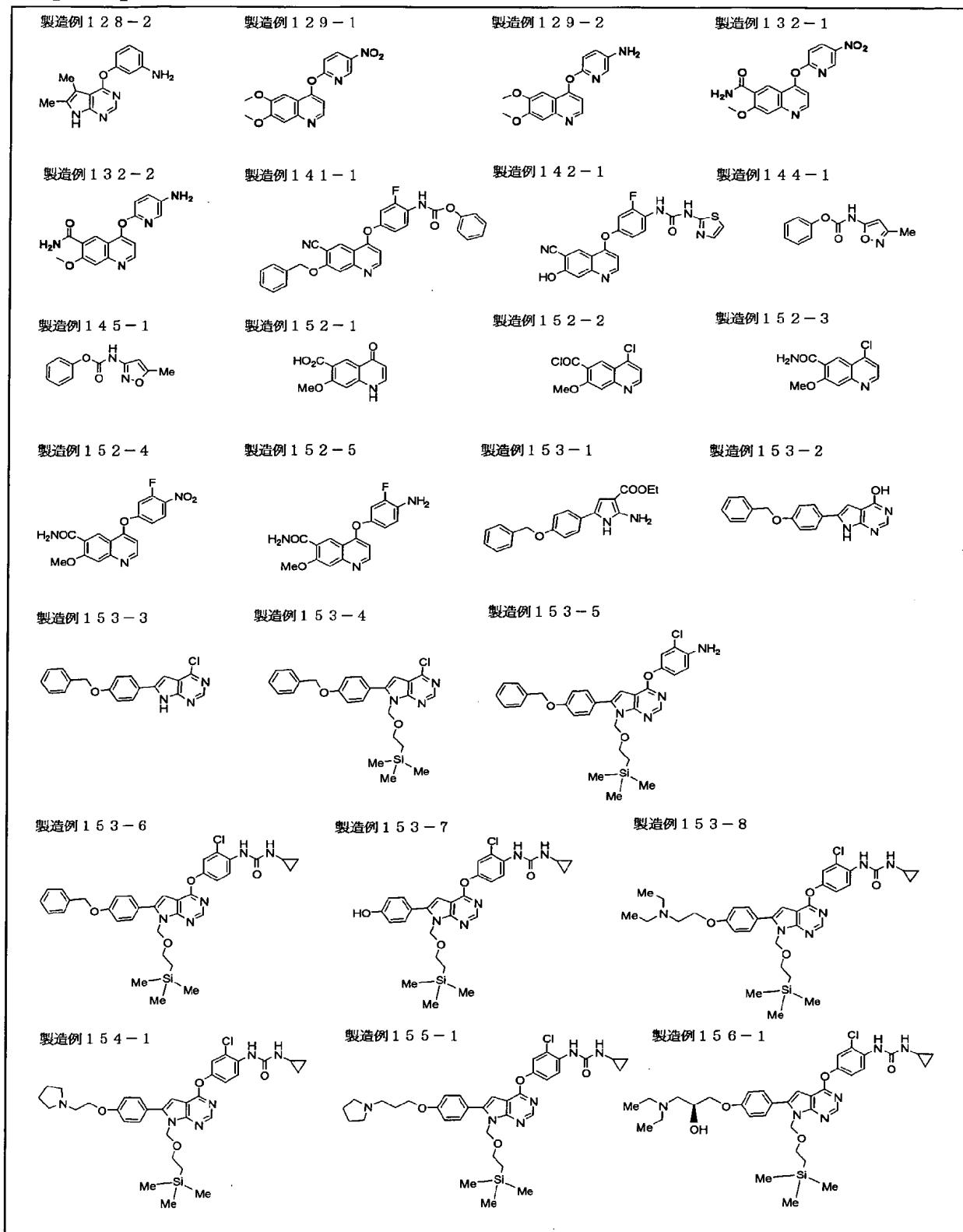
H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.13-1.47 (2H, m), 1.75-1.95 (5H, m), 2.17 (3H, s), 2.68 (3H, s), 2.78-2.87 (2H, m), 4.17 (2H, d, J=6.0Hz), 6.59 (1H, d, J=5.2Hz), 6.95 (1H, brs), 7.22-7.28 (1H, m), 7.48 (1H, d, J=2.4Hz), 7.61 (1H, s), 8.18 (1H, brs), 8.22-8.29 (1H, m), 8.72-8.77 (2H, m).

以上の製造例および実施例において得られた化合物の構造式を以下の表4～表5-1に示す。

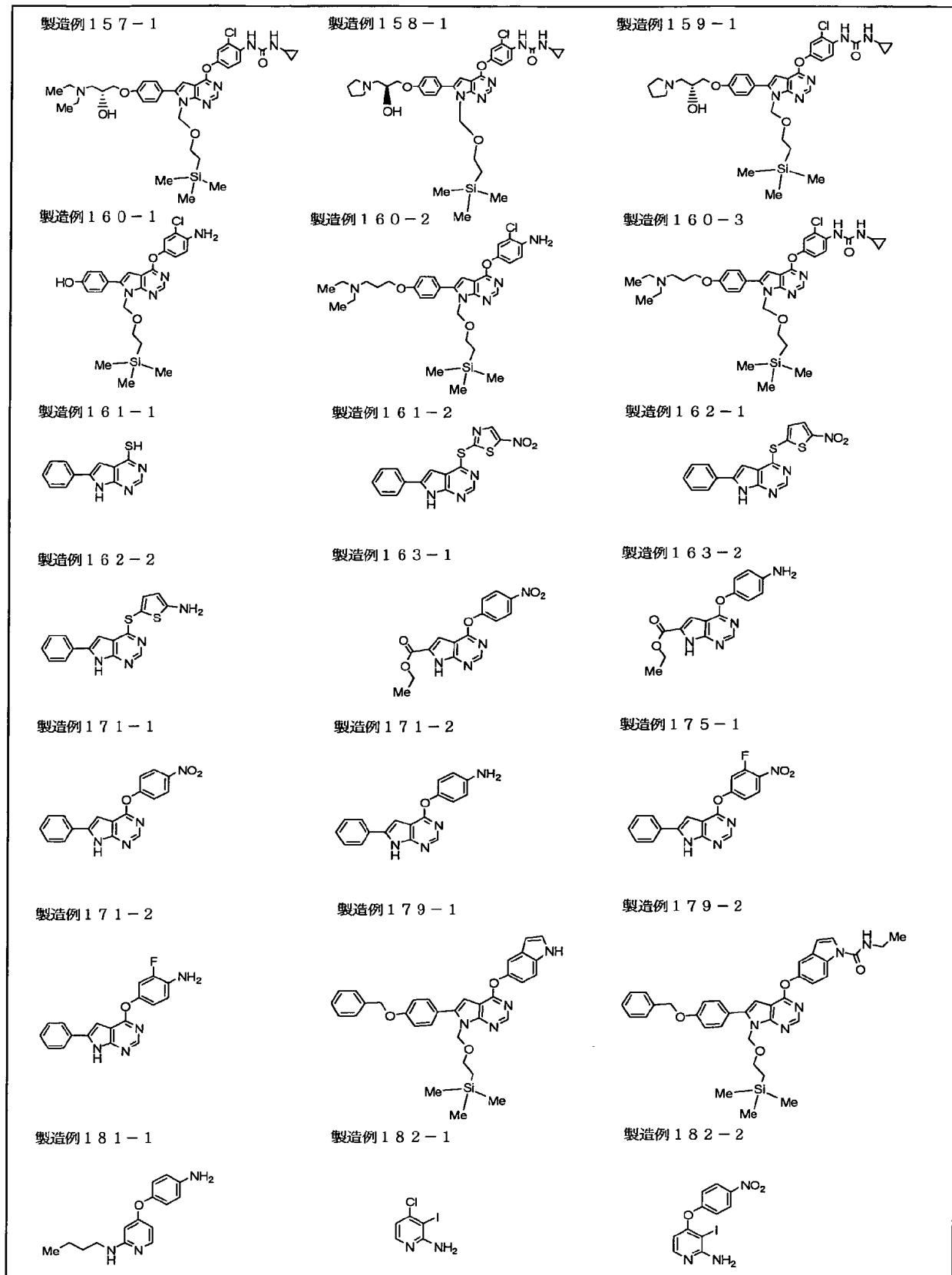
【表4】



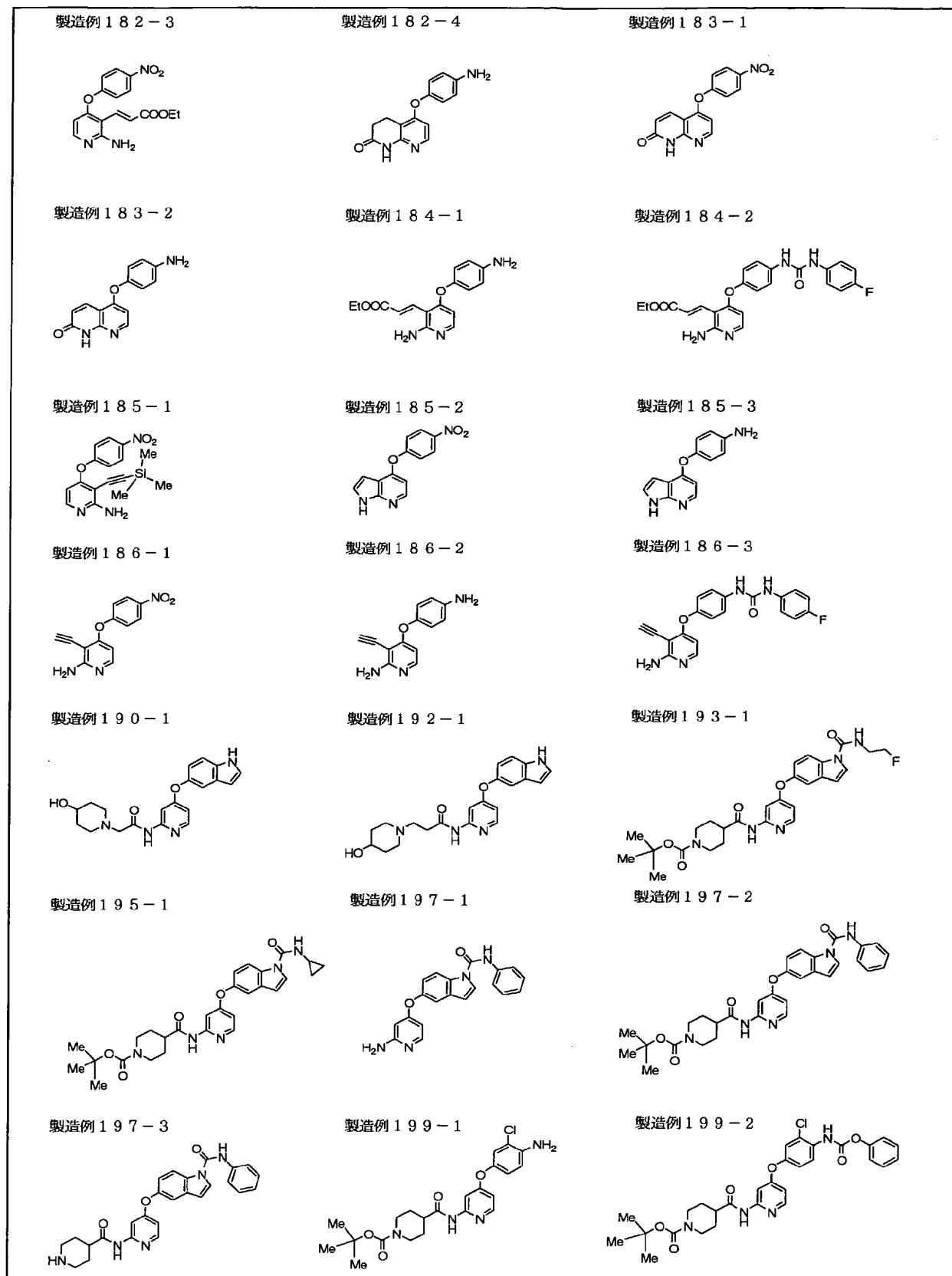
【表 5】



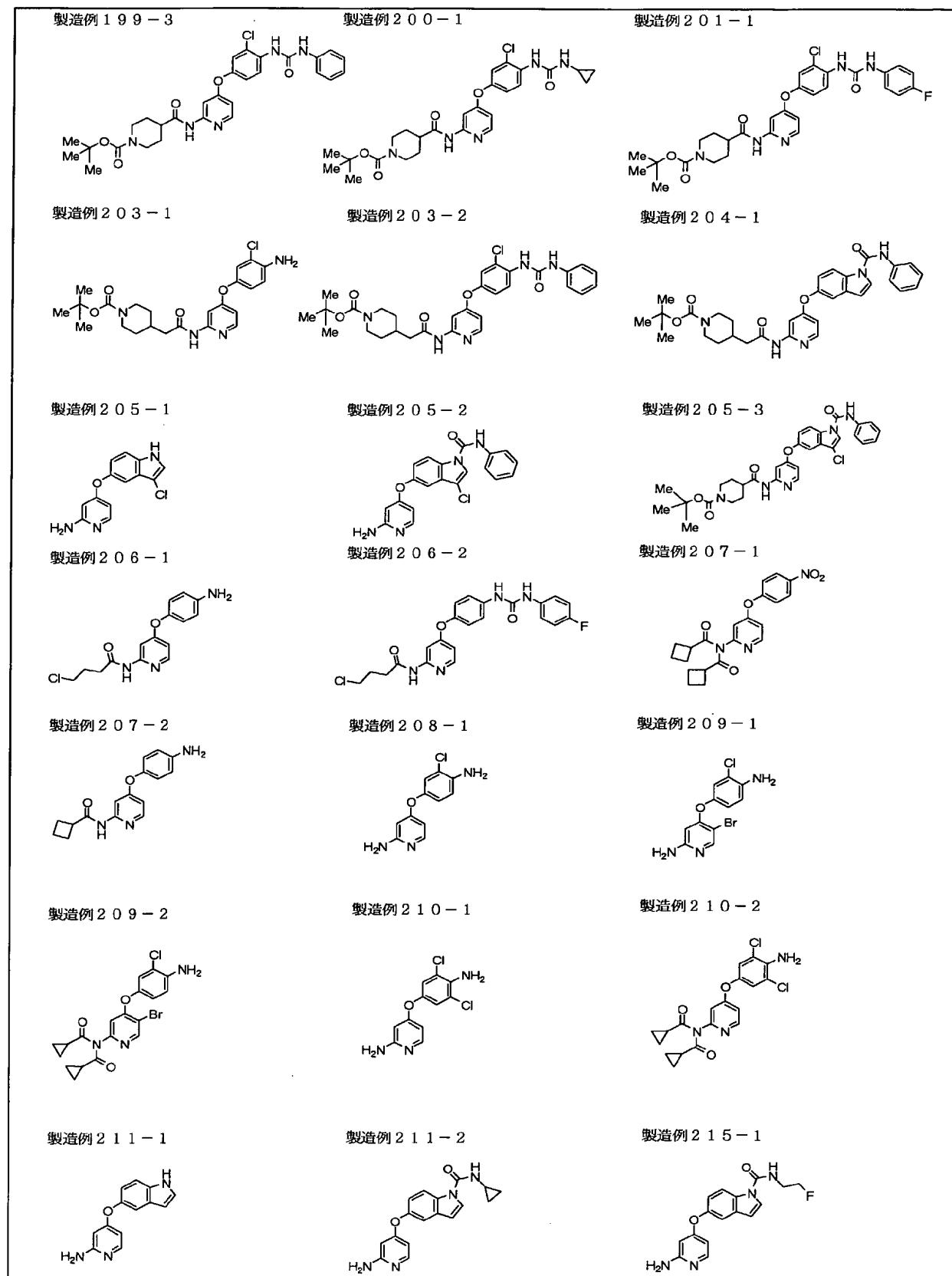
【表6】



【表 7】



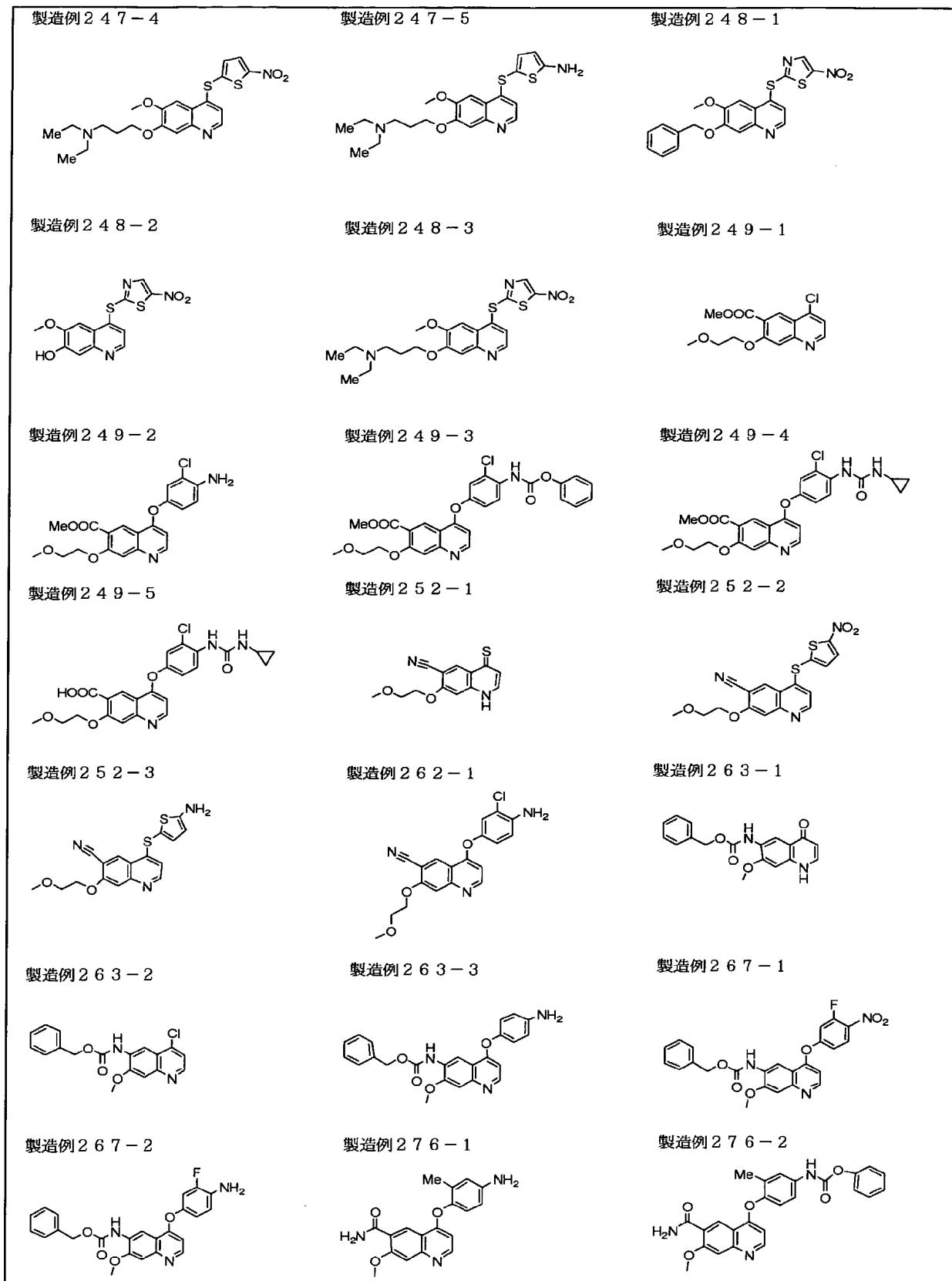
【表8】



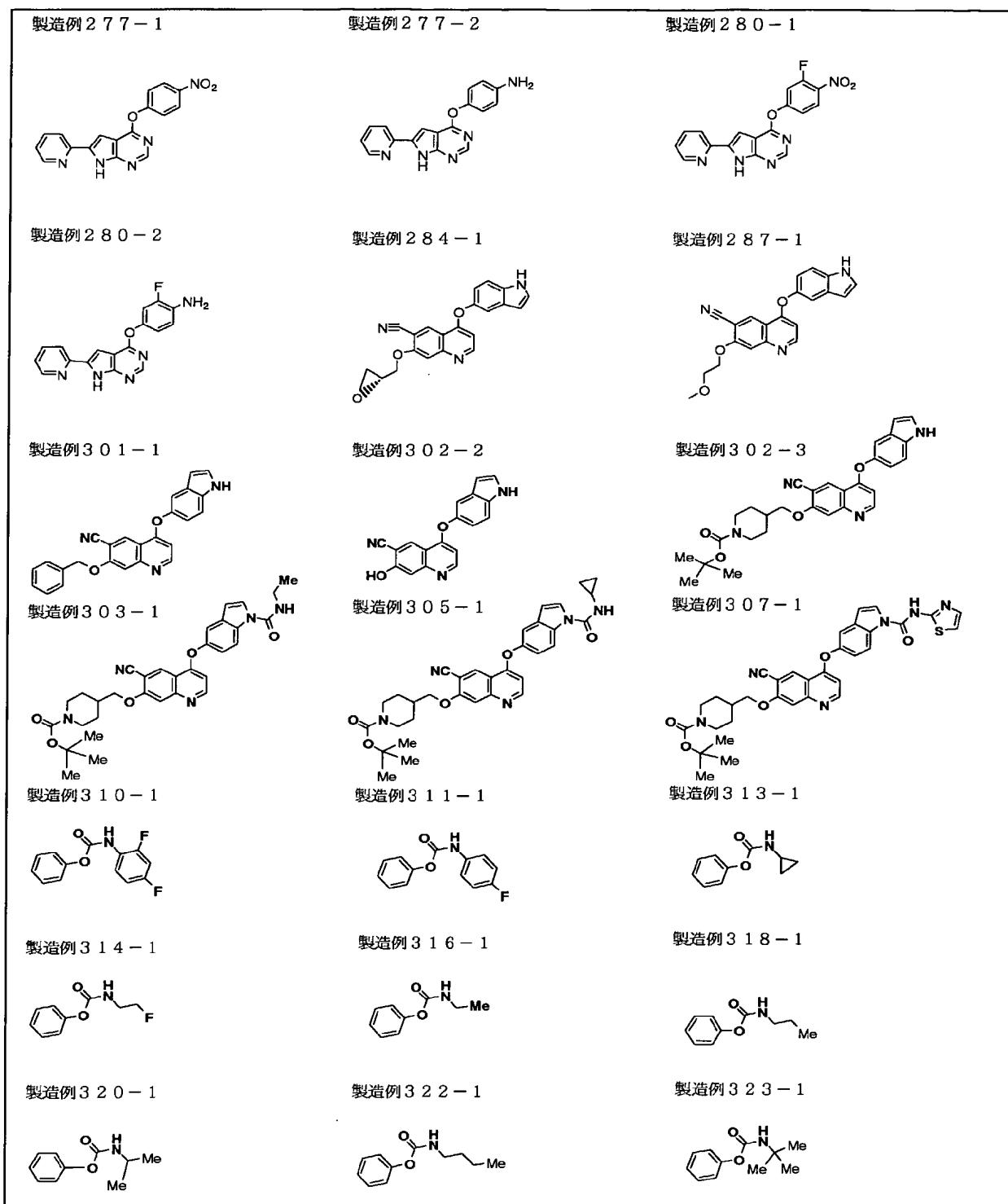
【表9】

製造例 216-1	製造例 217-1	製造例 217-2
製造例 219-1	製造例 219-2	製造例 222-1
製造例 222-2	製造例 222-3	製造例 222-4
製造例 224-1	製造例 226-1	製造例 226-2
製造例 226-3	製造例 232-1	製造例 235-1
製造例 235-2	製造例 244-1	製造例 244-2
製造例 247-1	製造例 247-2	製造例 247-3

【表 10】



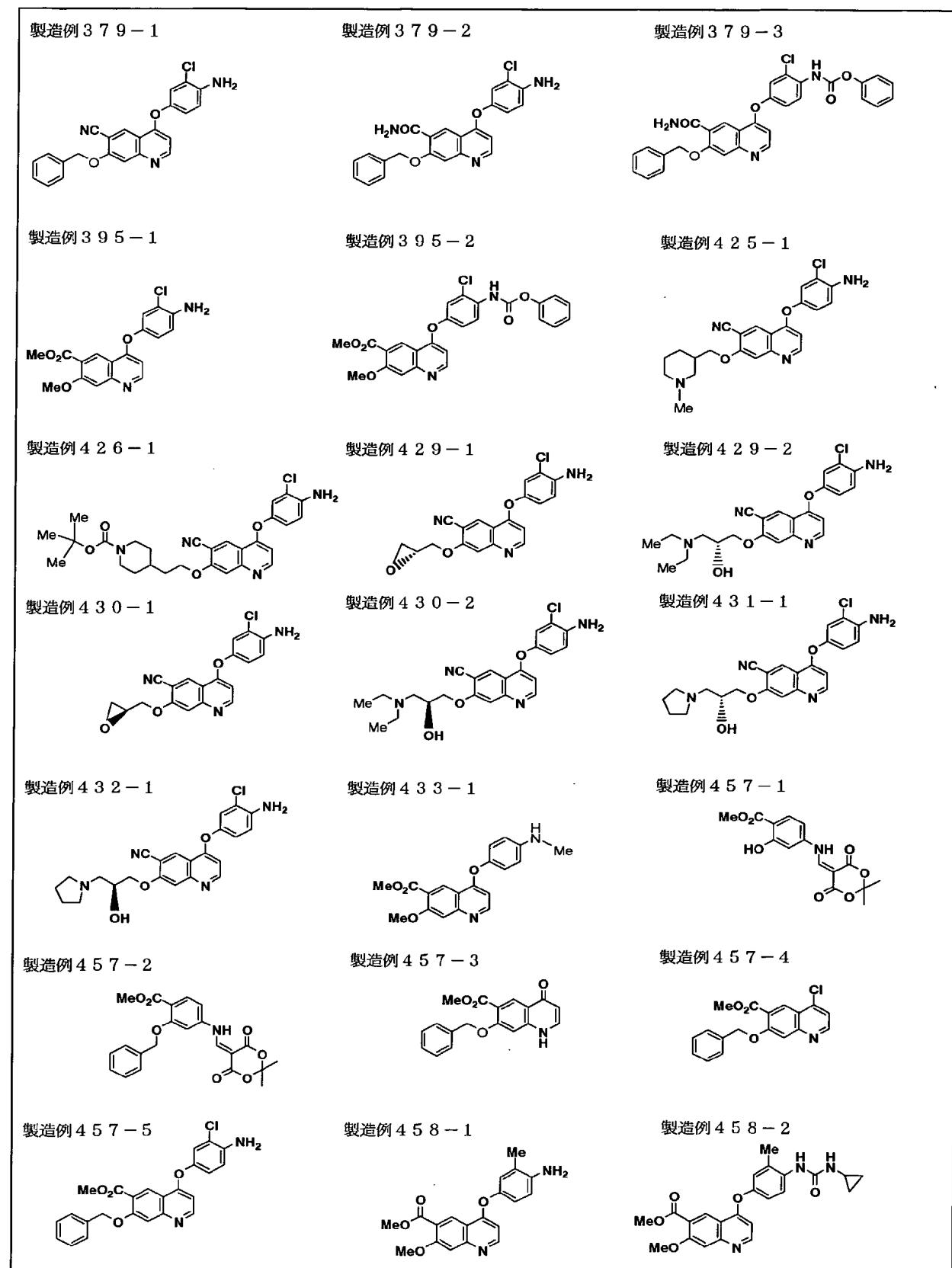
【表 1 1】



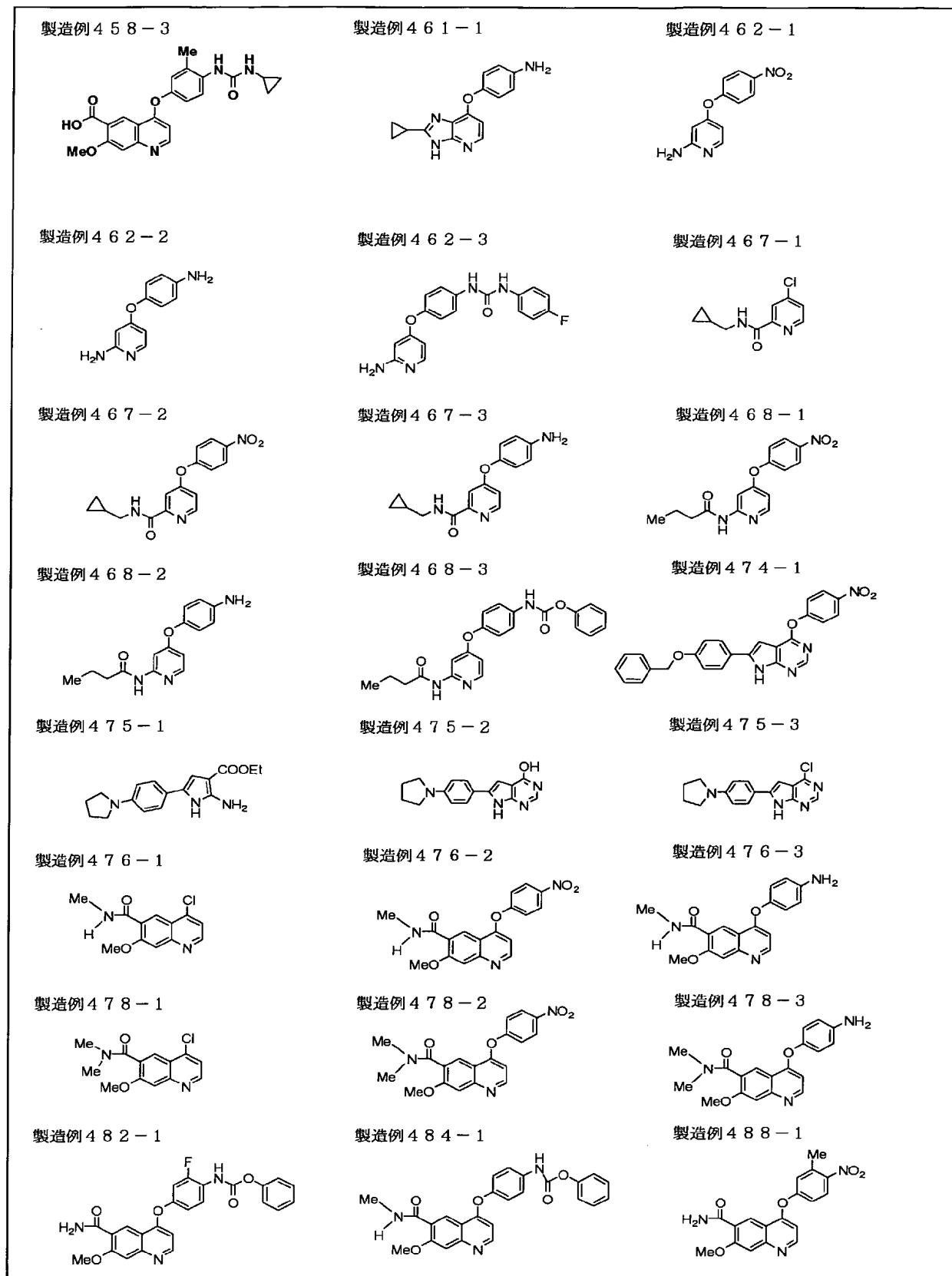
【表 12】

製造例 324-1	製造例 325-1	製造例 326-1
製造例 327-1	製造例 328-1	製造例 329-1
製造例 335-1	製造例 339-1	製造例 339-2
製造例 347-1	製造例 348-1	製造例 350-1
製造例 353-1	製造例 360-1	製造例 360-2
製造例 363-1	製造例 363-2	製造例 366-1
製造例 368-1	製造例 370-1	製造例 370-2

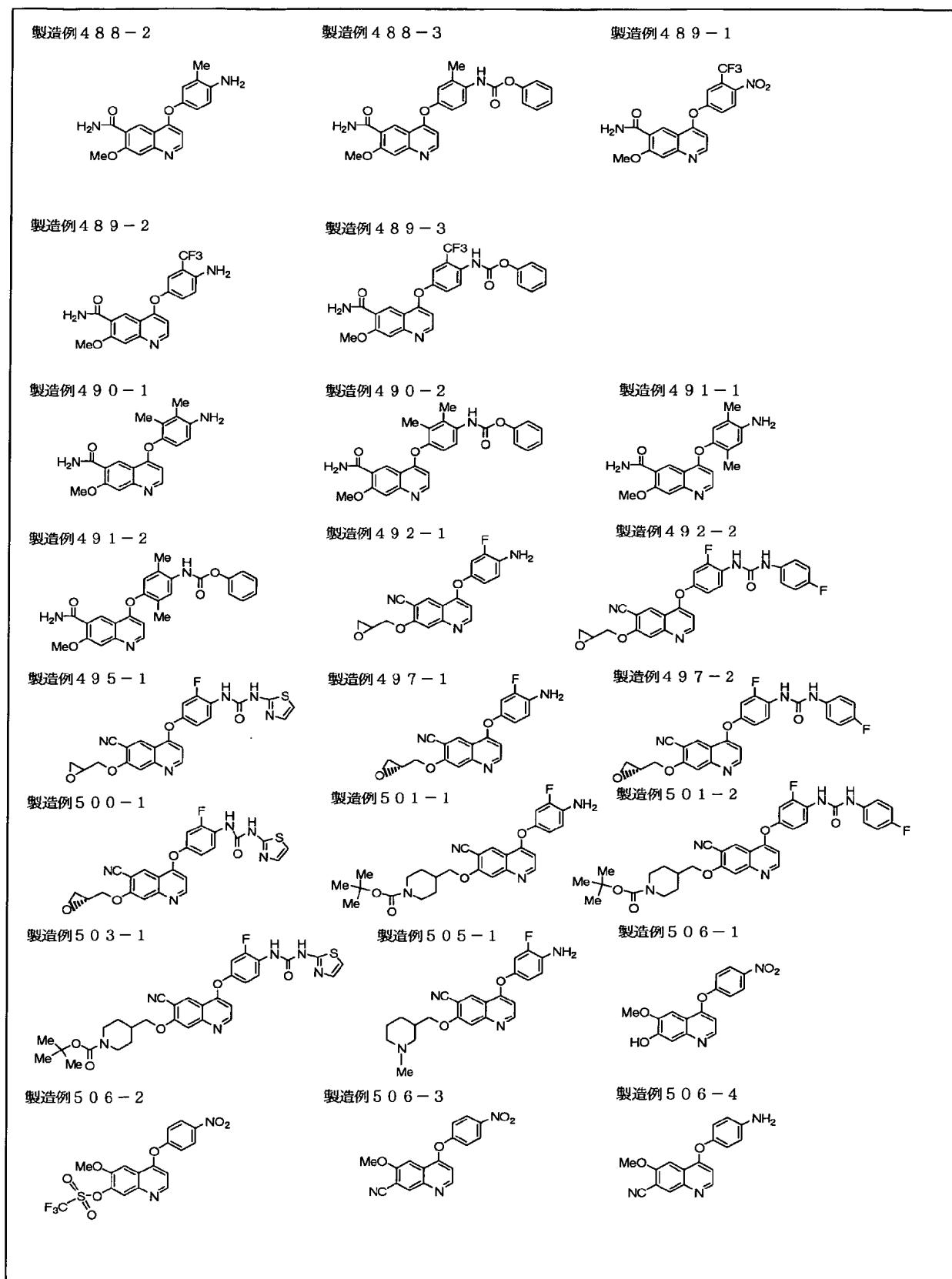
【表 1 3】



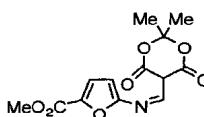
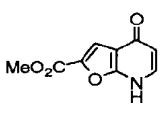
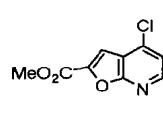
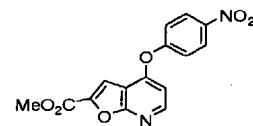
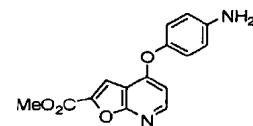
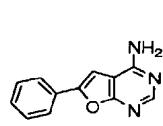
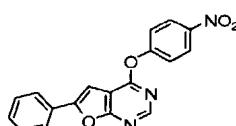
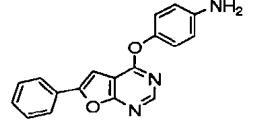
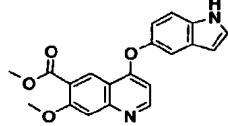
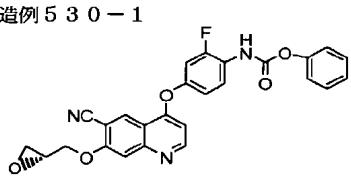
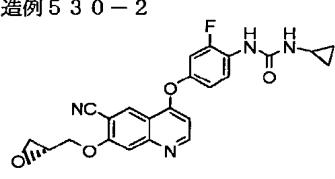
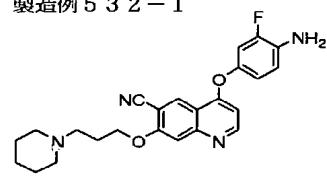
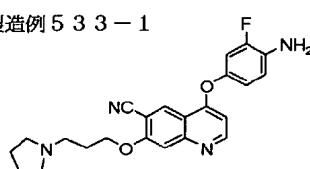
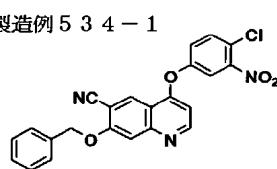
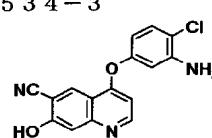
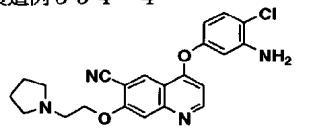
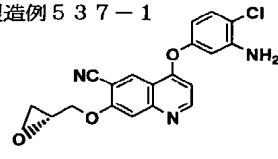
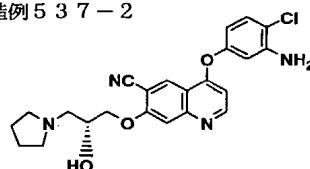
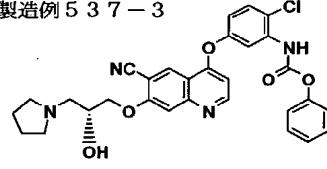
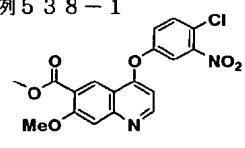
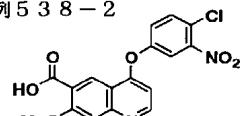
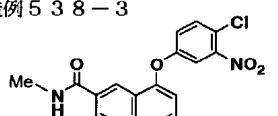
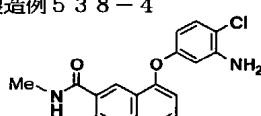
【表 1 4】



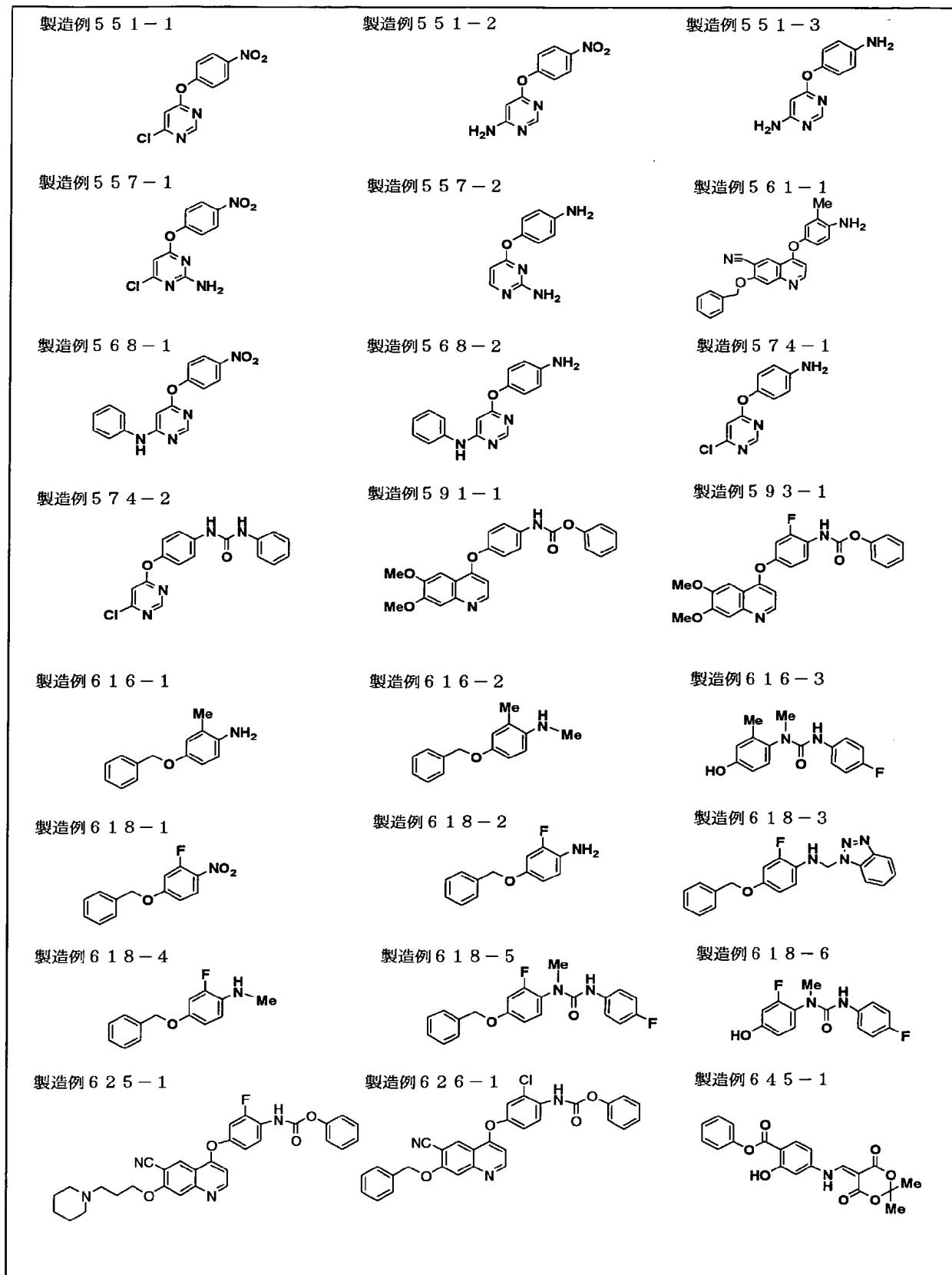
【表 15】



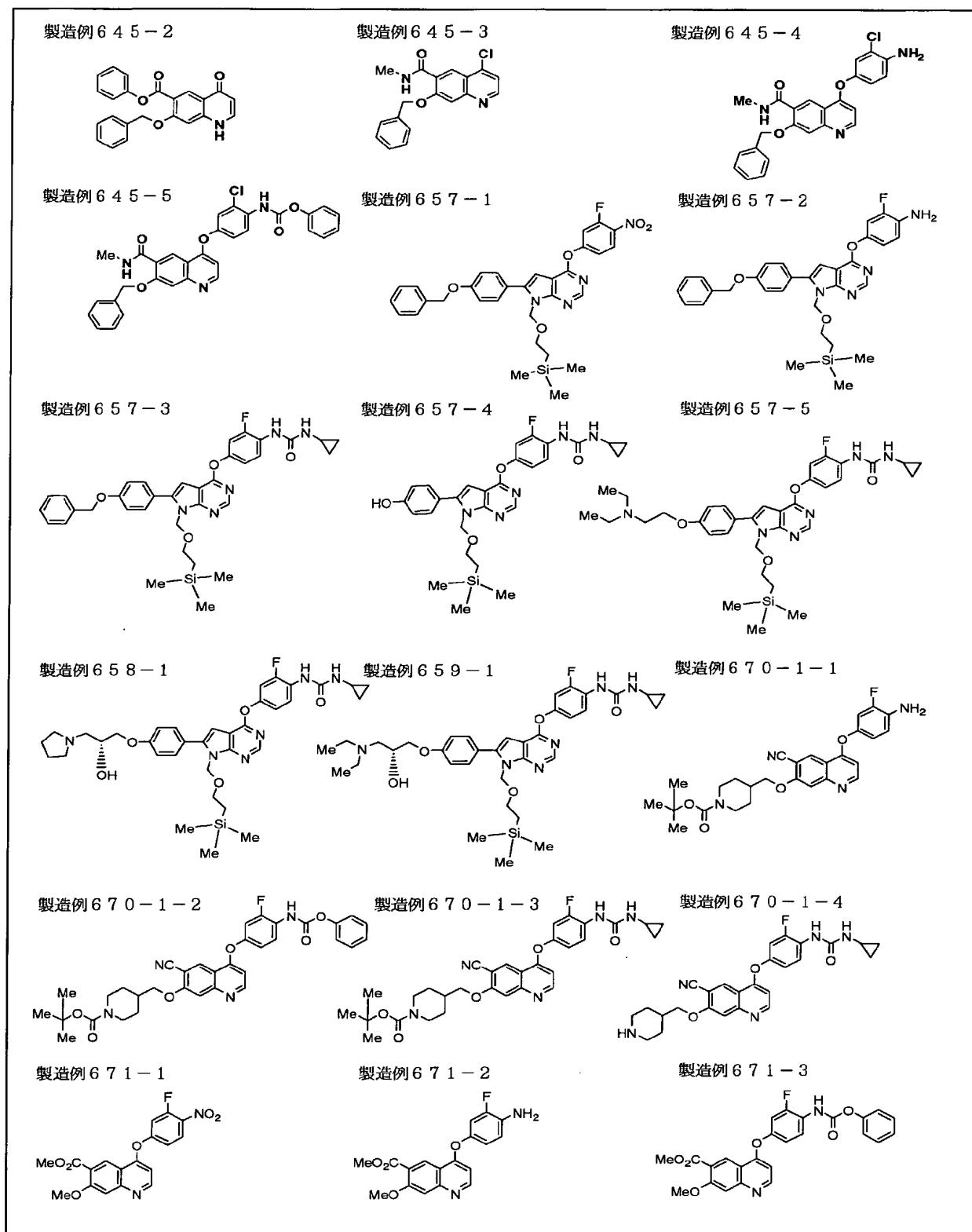
【表 16】

製造例 510-1	製造例 510-2	製造例 510-22
		
製造例 510-3	製造例 510-4	製造例 512-1
		
製造例 512-2	製造例 512-3	製造例 513-1
		
製造例 530-1	製造例 530-2	製造例 532-1
		
製造例 533-1	製造例 534-1	製造例 534-2
		
製造例 534-3	製造例 534-4	製造例 537-1
		
製造例 537-2	製造例 537-3	製造例 538-1
		
製造例 538-2	製造例 538-3	製造例 538-4
		

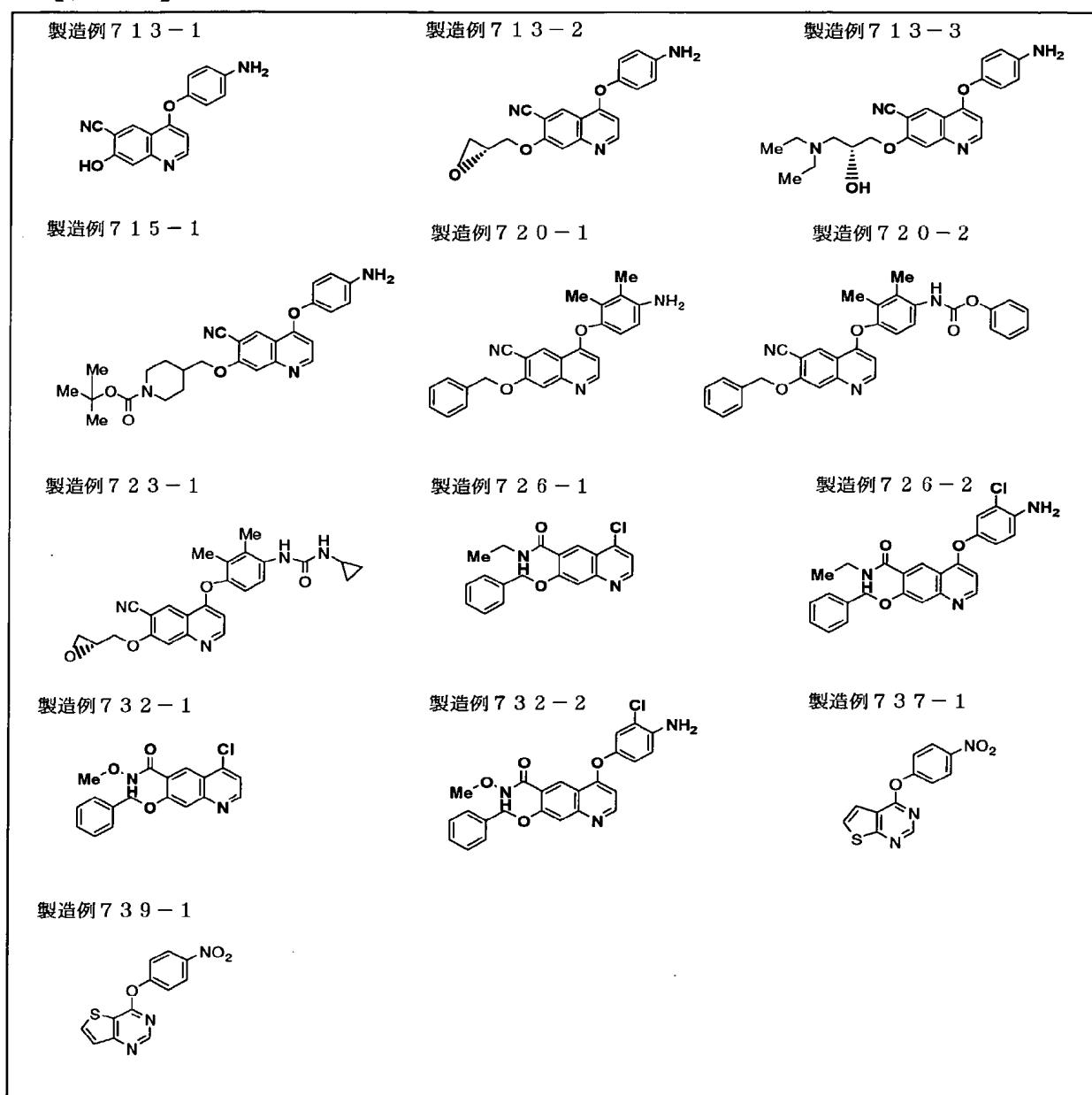
【表 17】



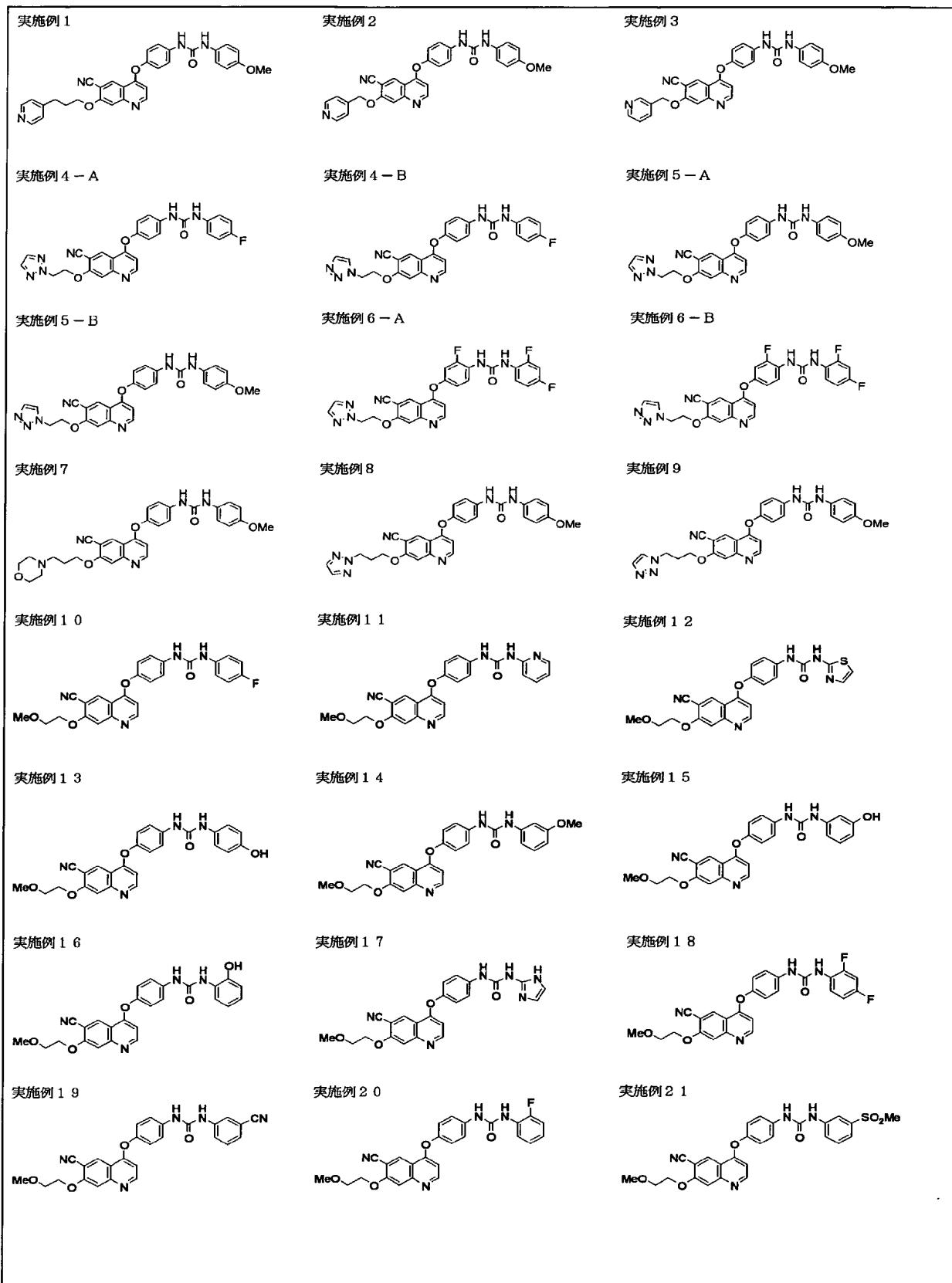
【表 18】



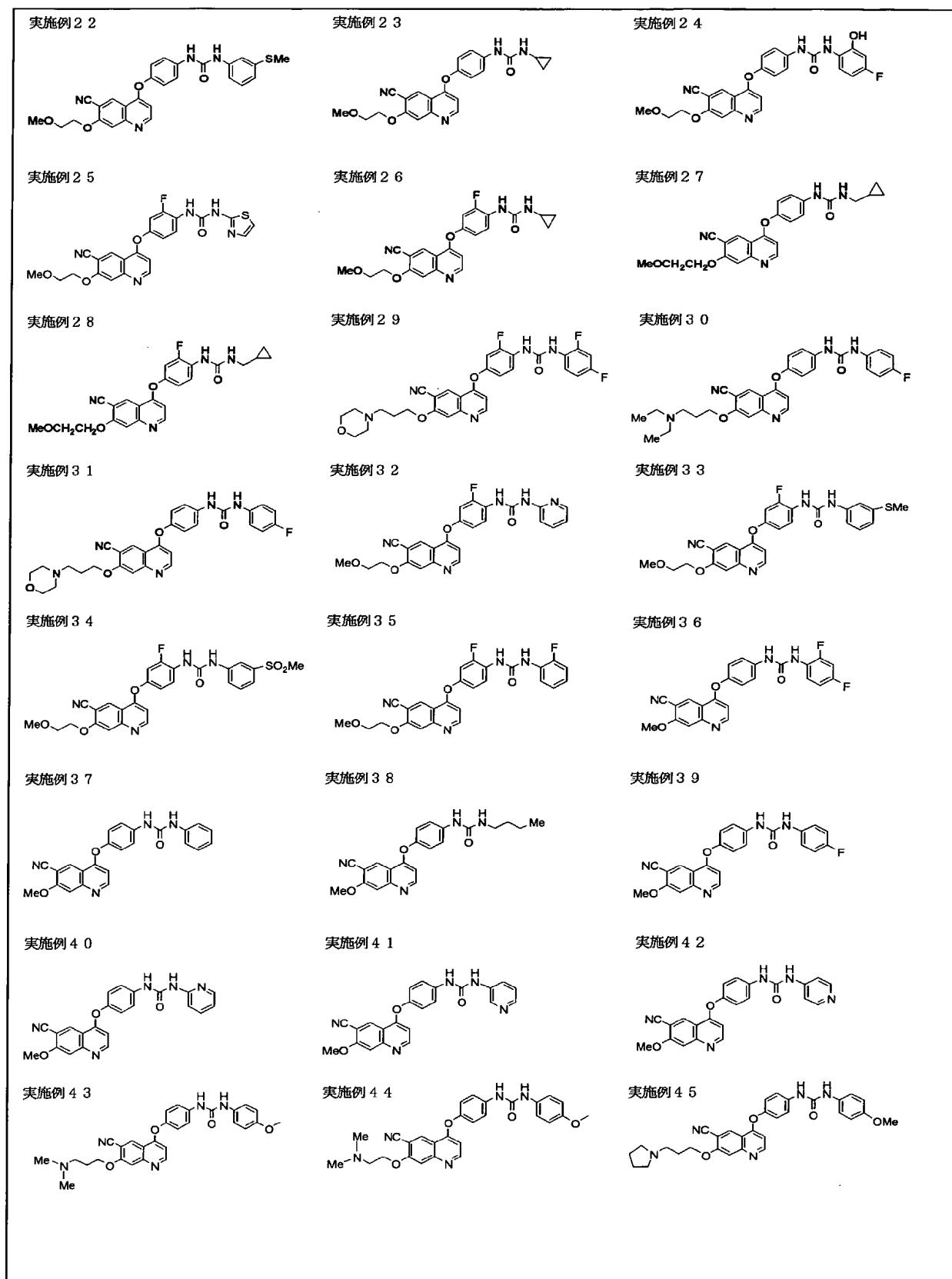
【表 19】



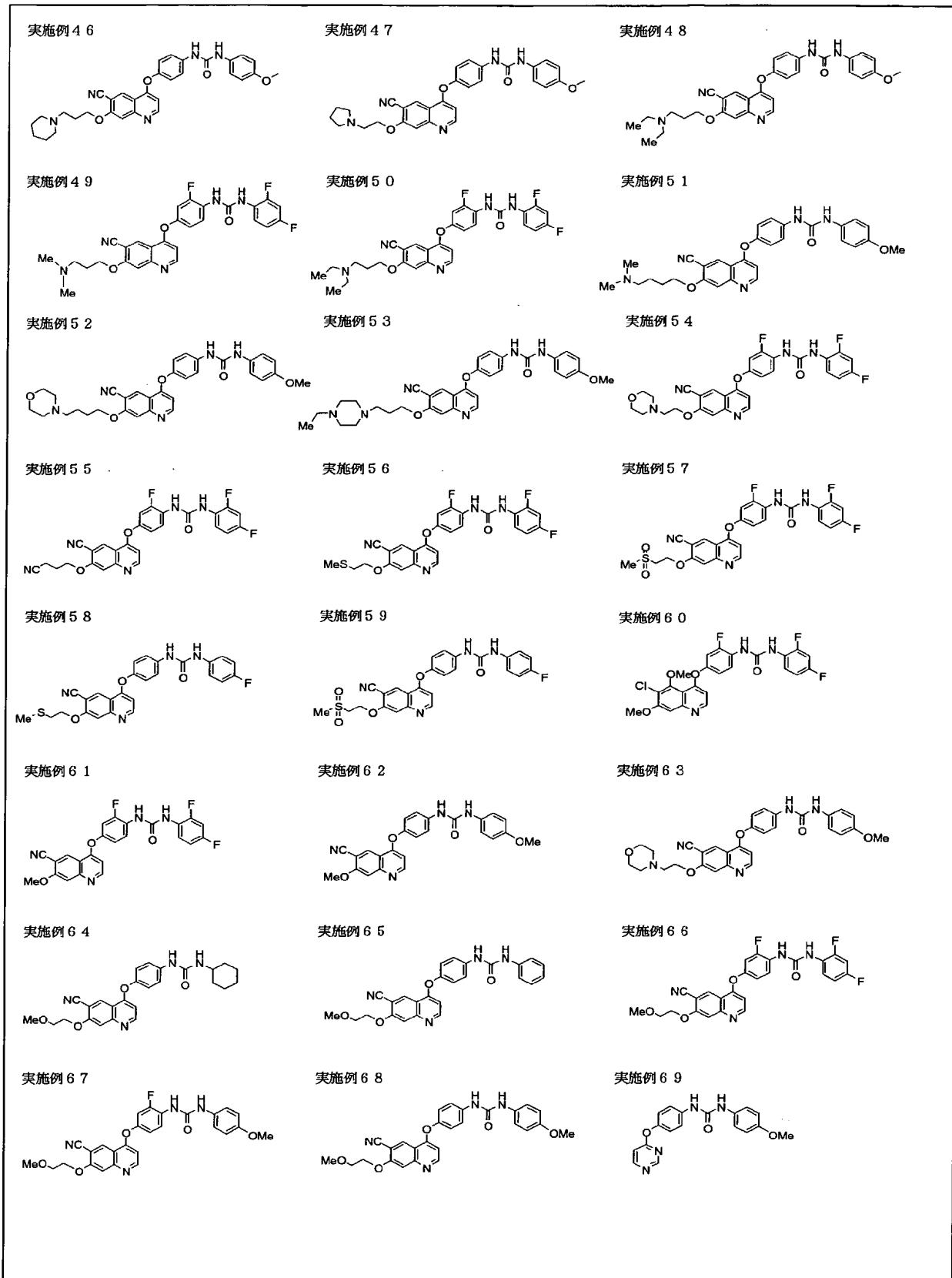
【表20】



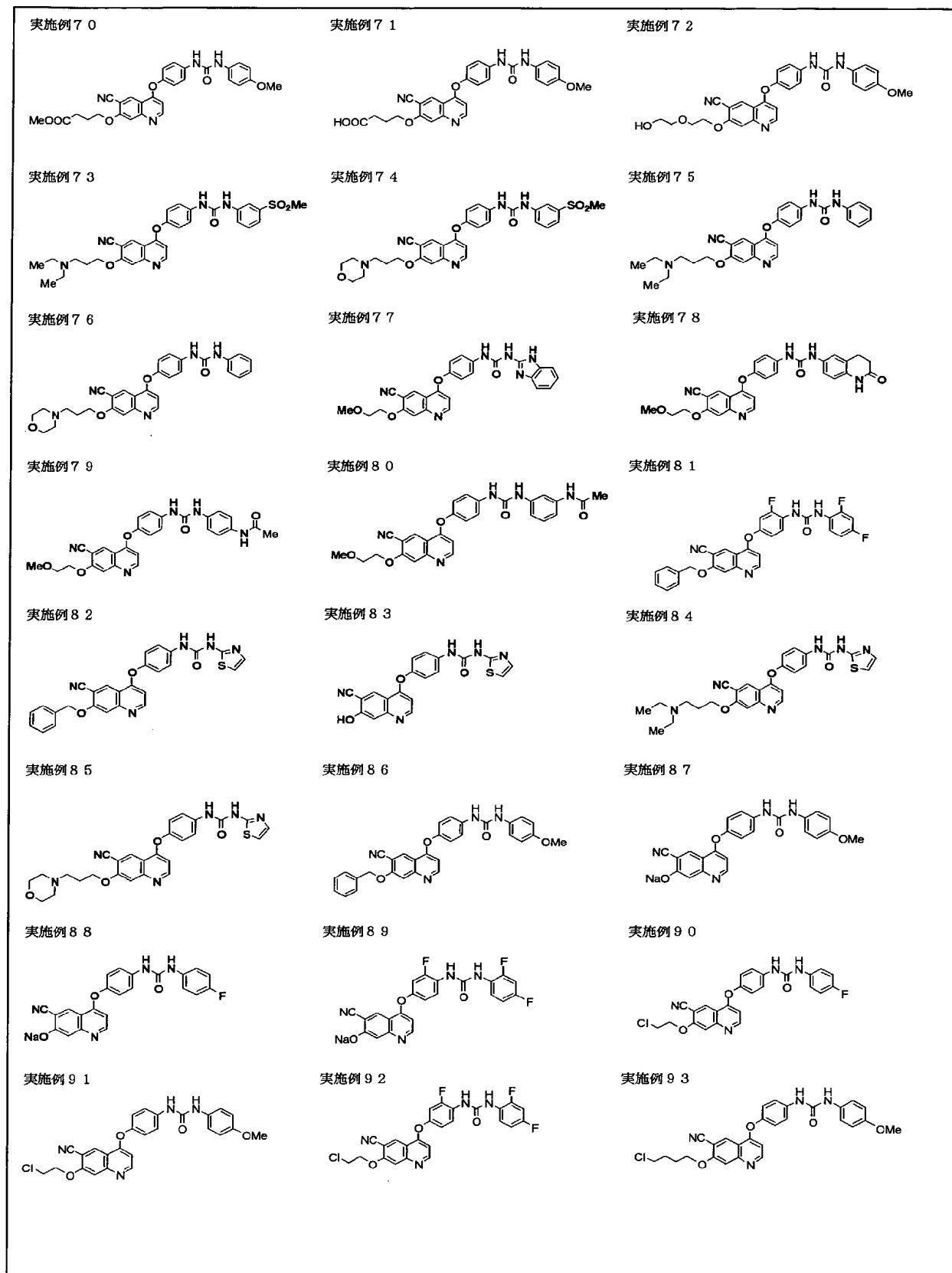
【表21】



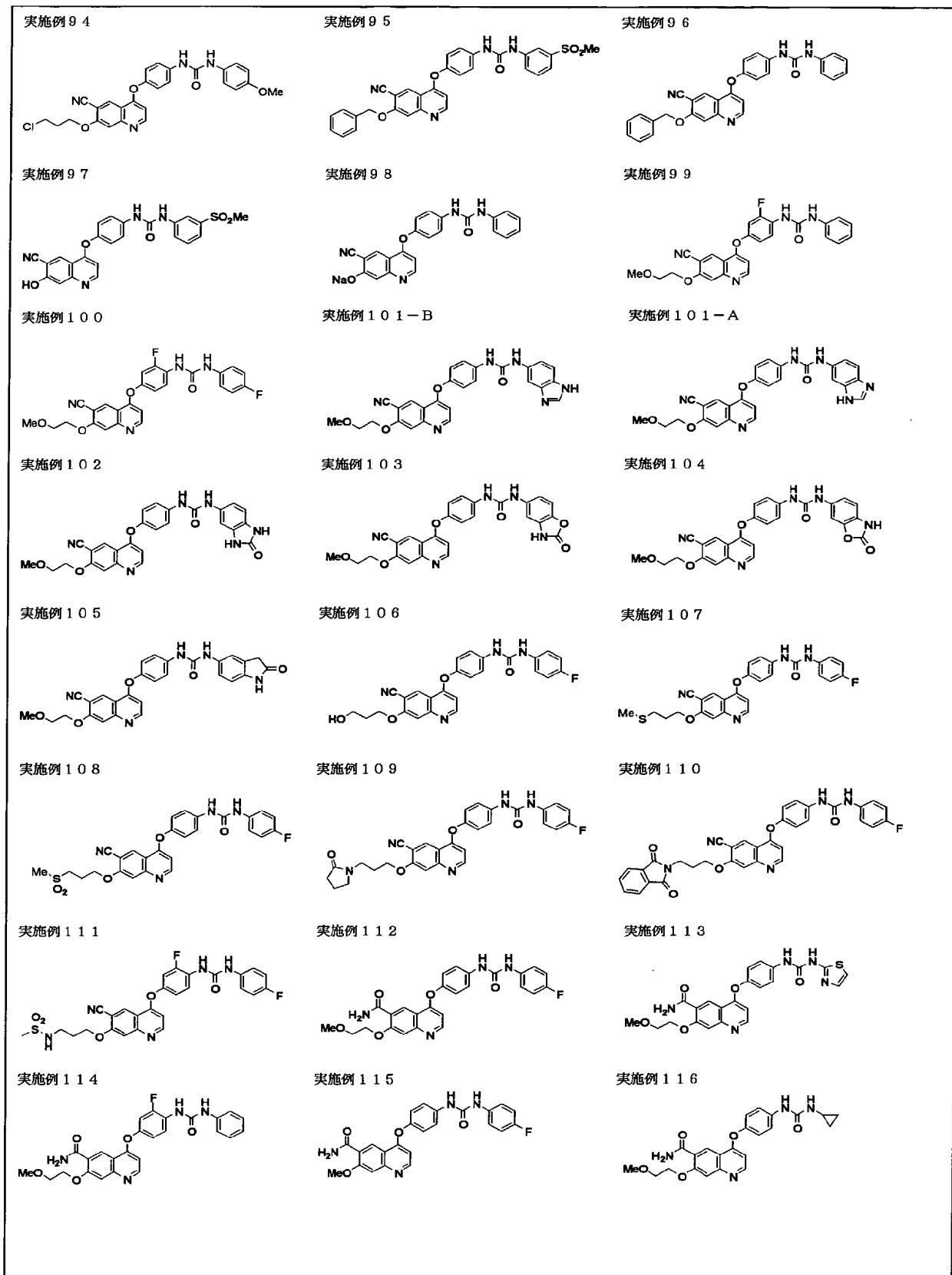
【表22】



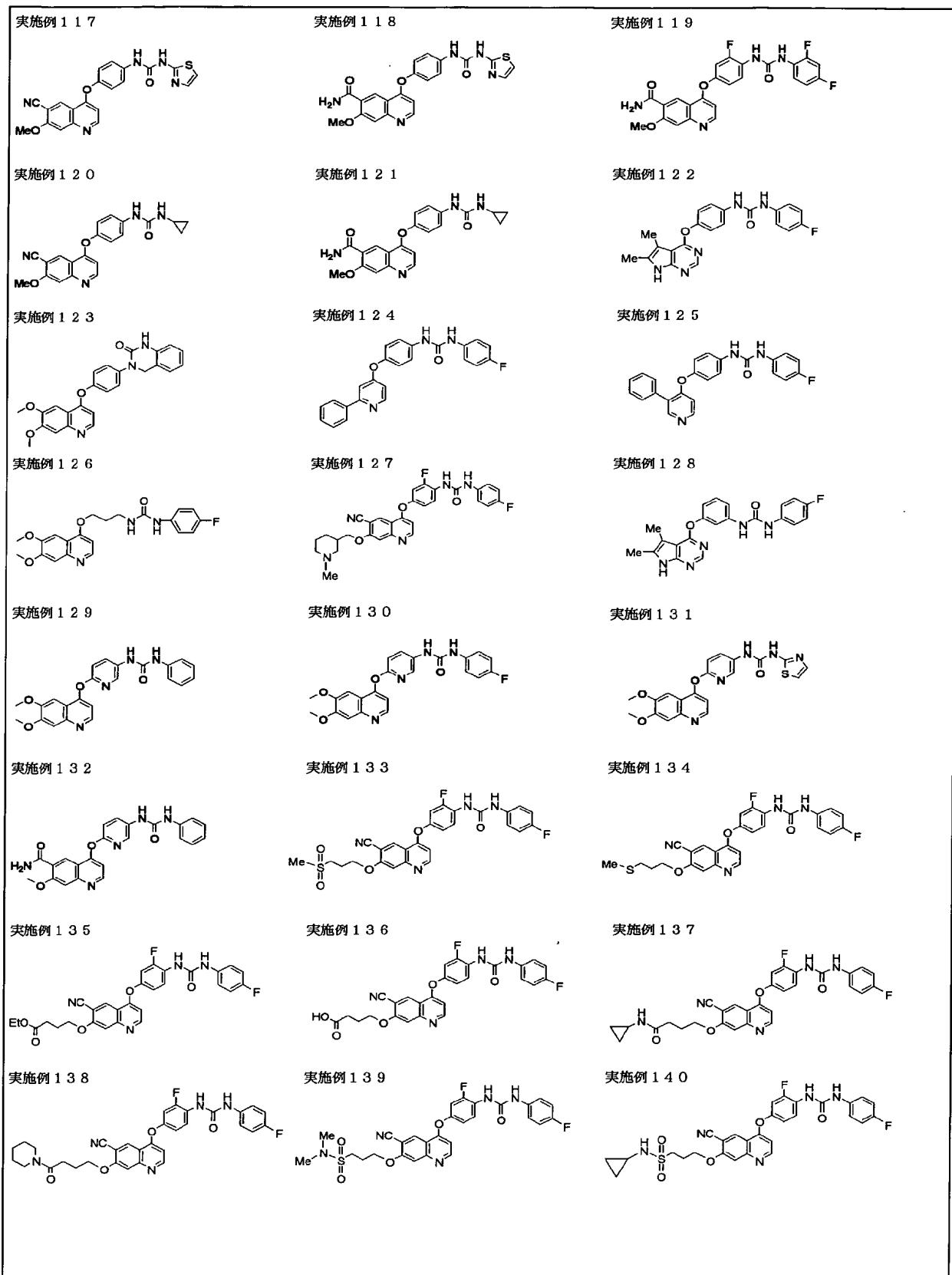
【表23】



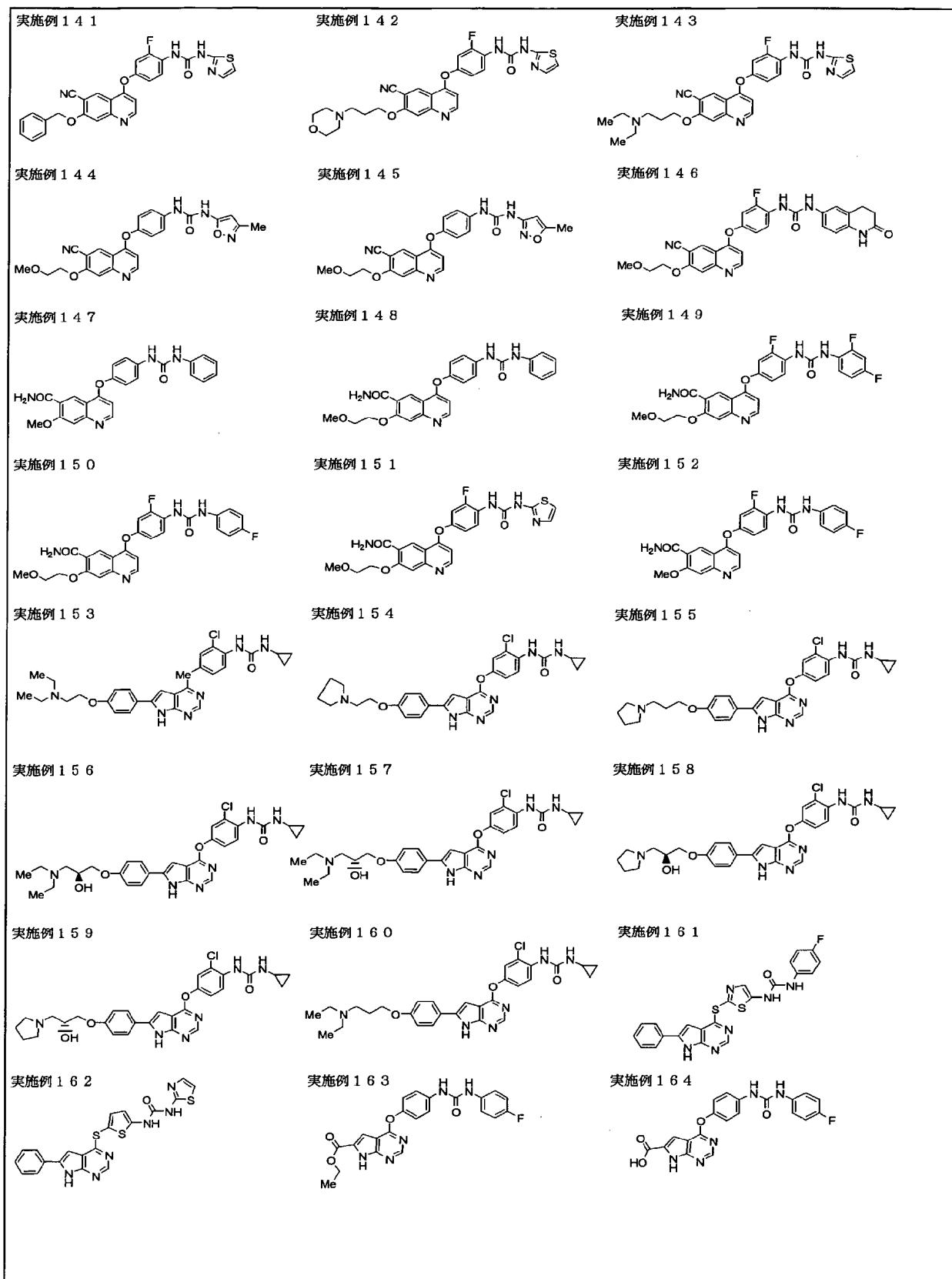
【表24】



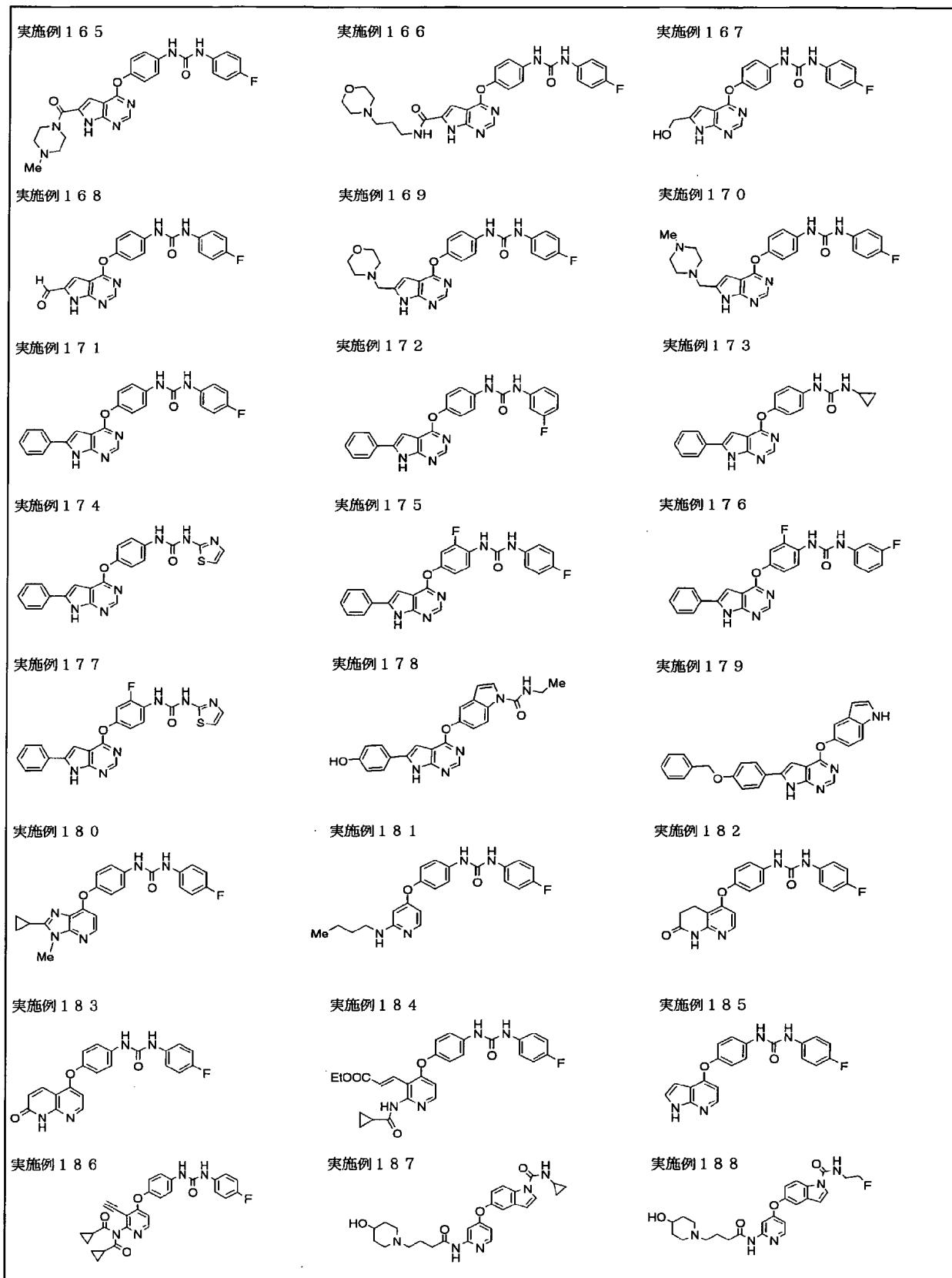
【表25】



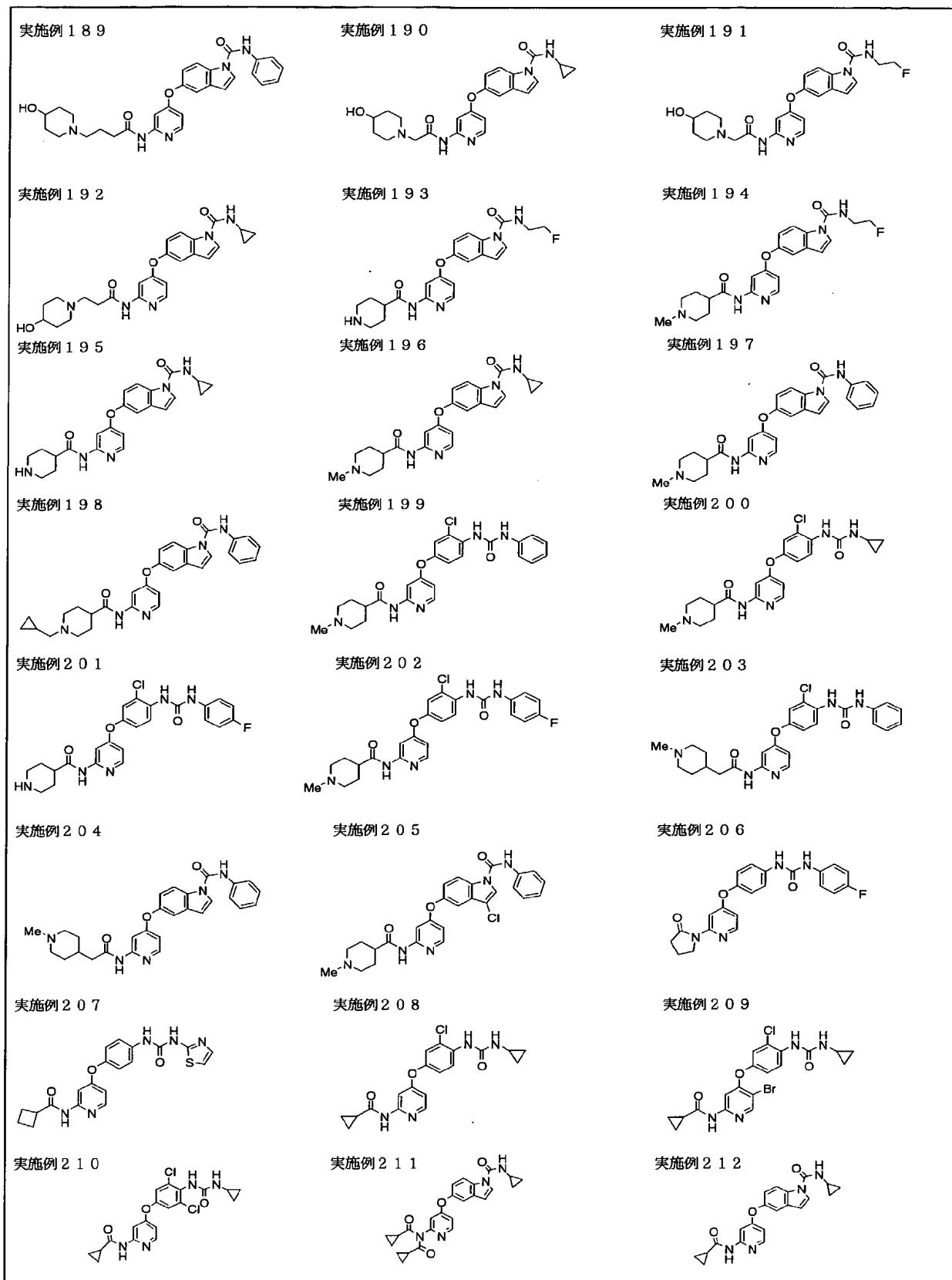
【表26】



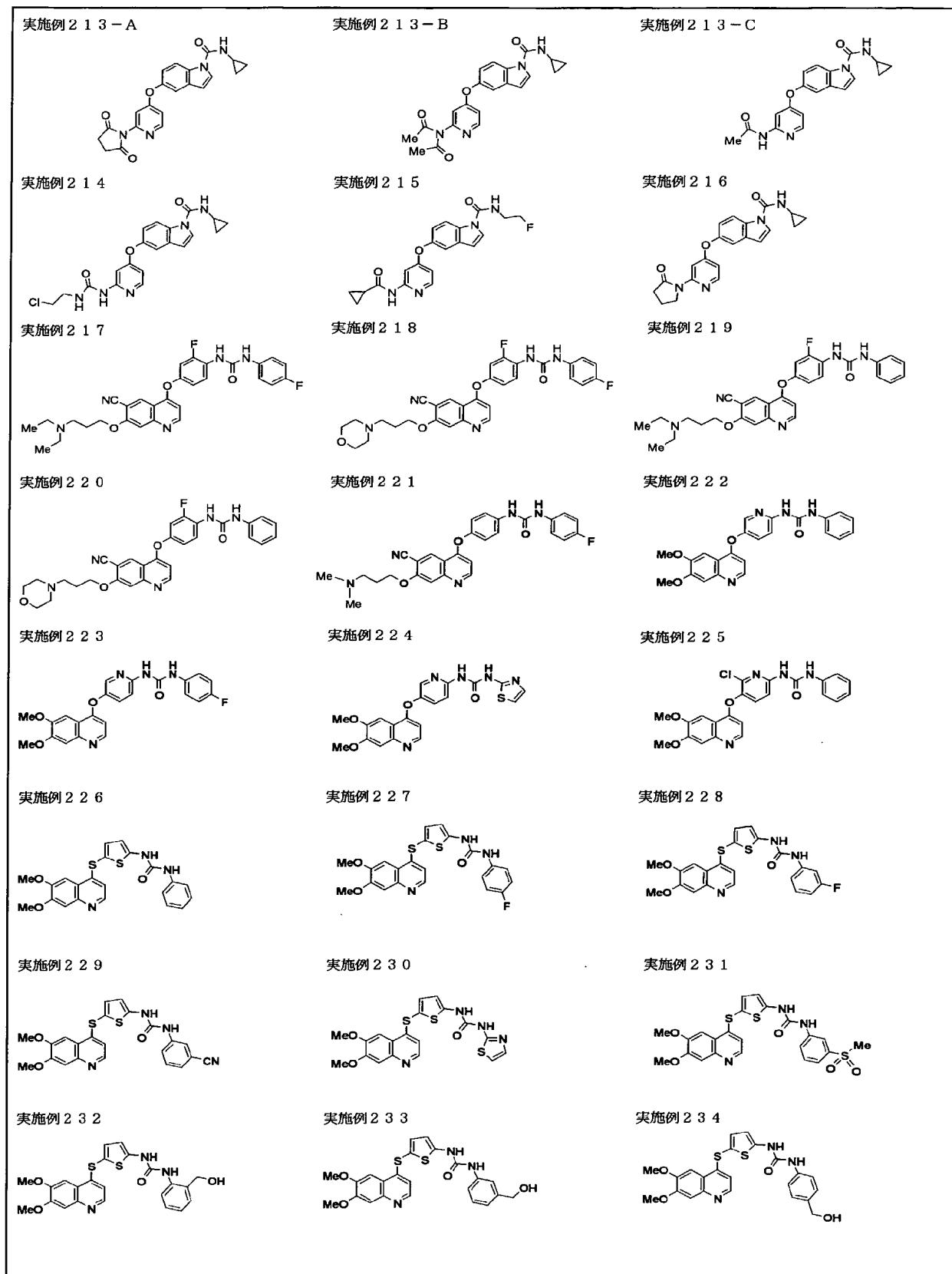
【表27】



【表28】



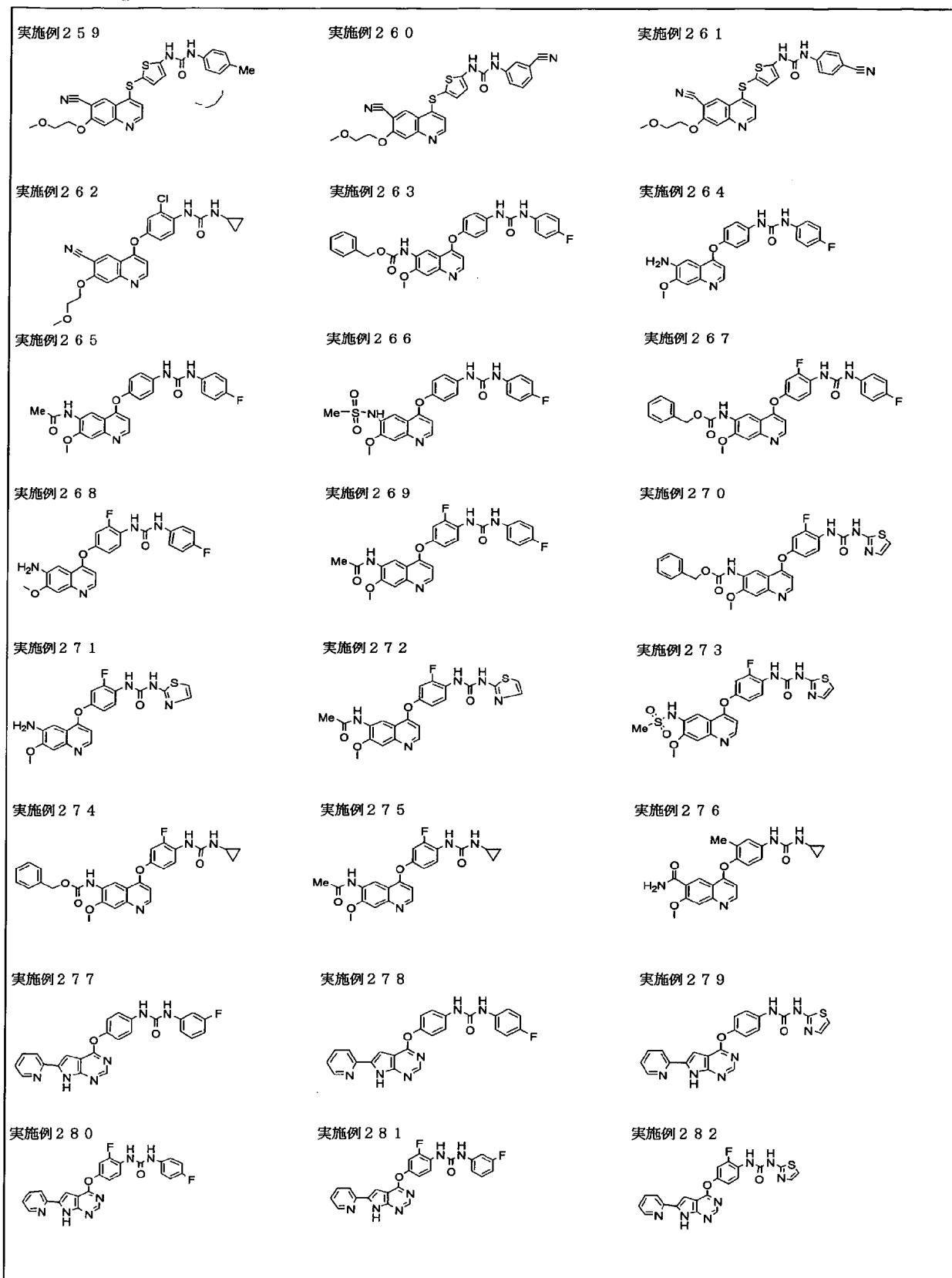
【表29】



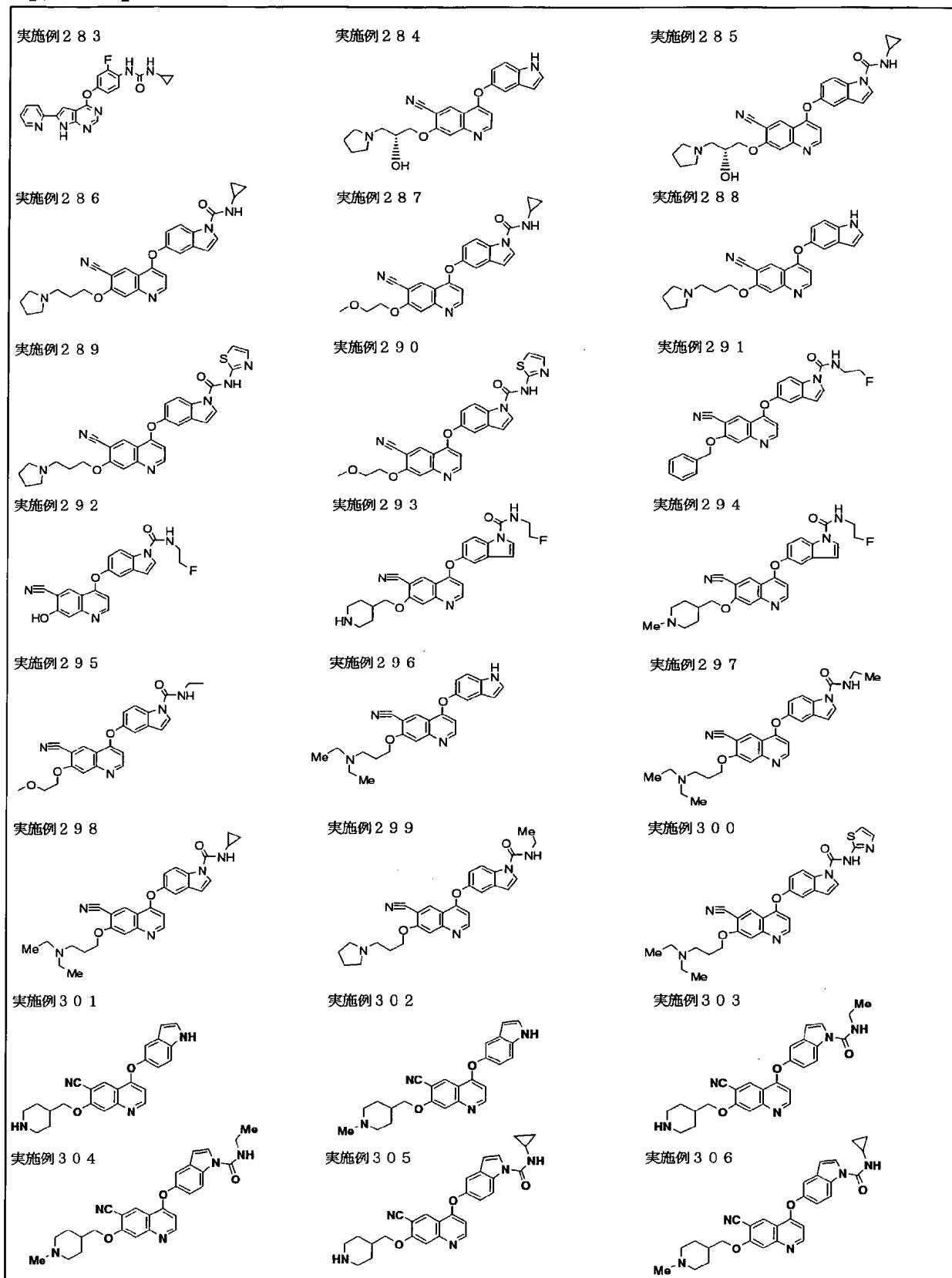
【表30】

实施例 235	实施例 236	实施例 237
实施例 238	实施例 239	实施例 240
实施例 241	实施例 242	实施例 243
实施例 244	实施例 245	实施例 246
实施例 247	实施例 248	实施例 249
实施例 250	实施例 251	实施例 252
实施例 253	实施例 254	实施例 255
实施例 256	实施例 257	实施例 258

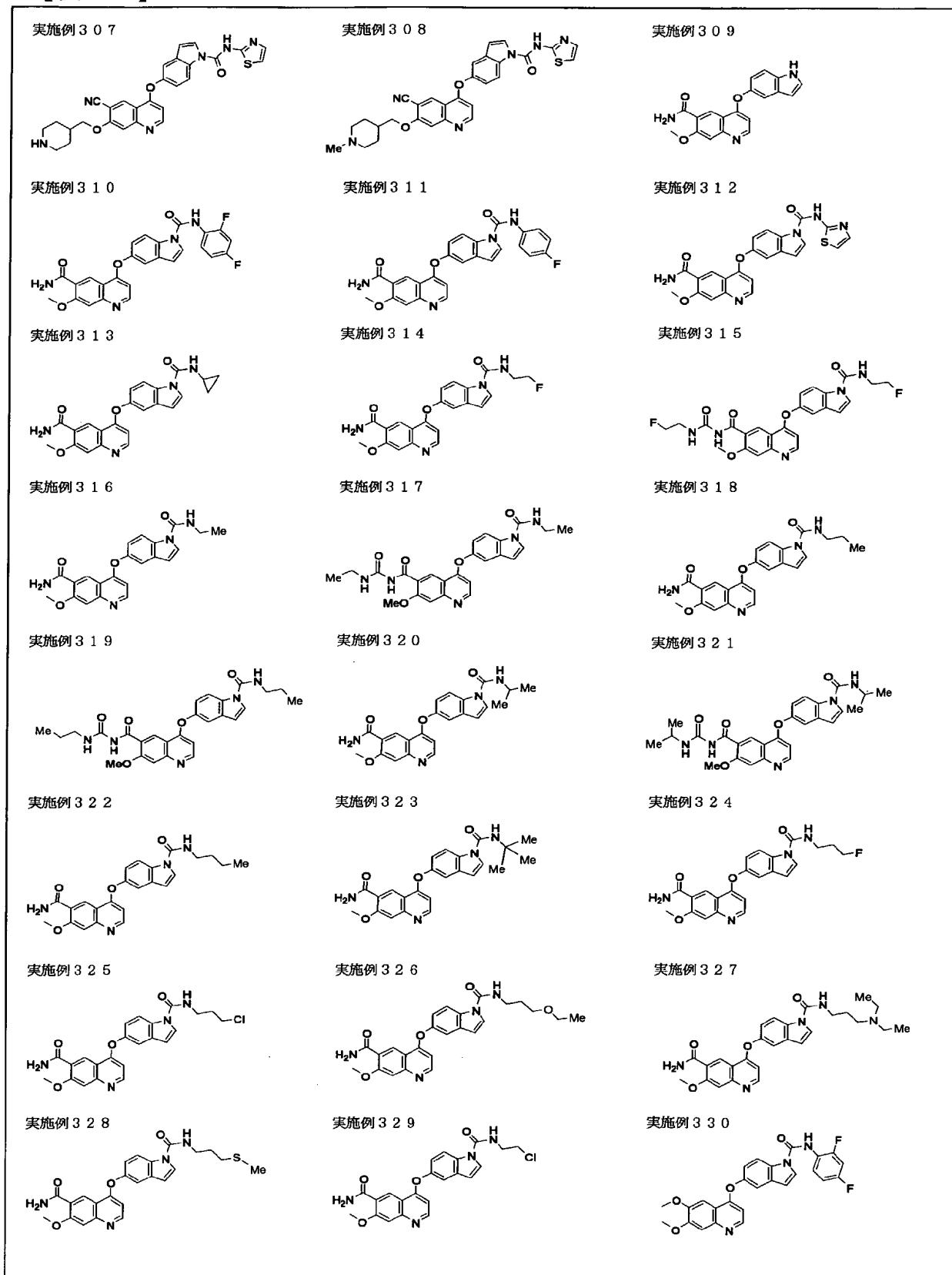
〔表3-1〕



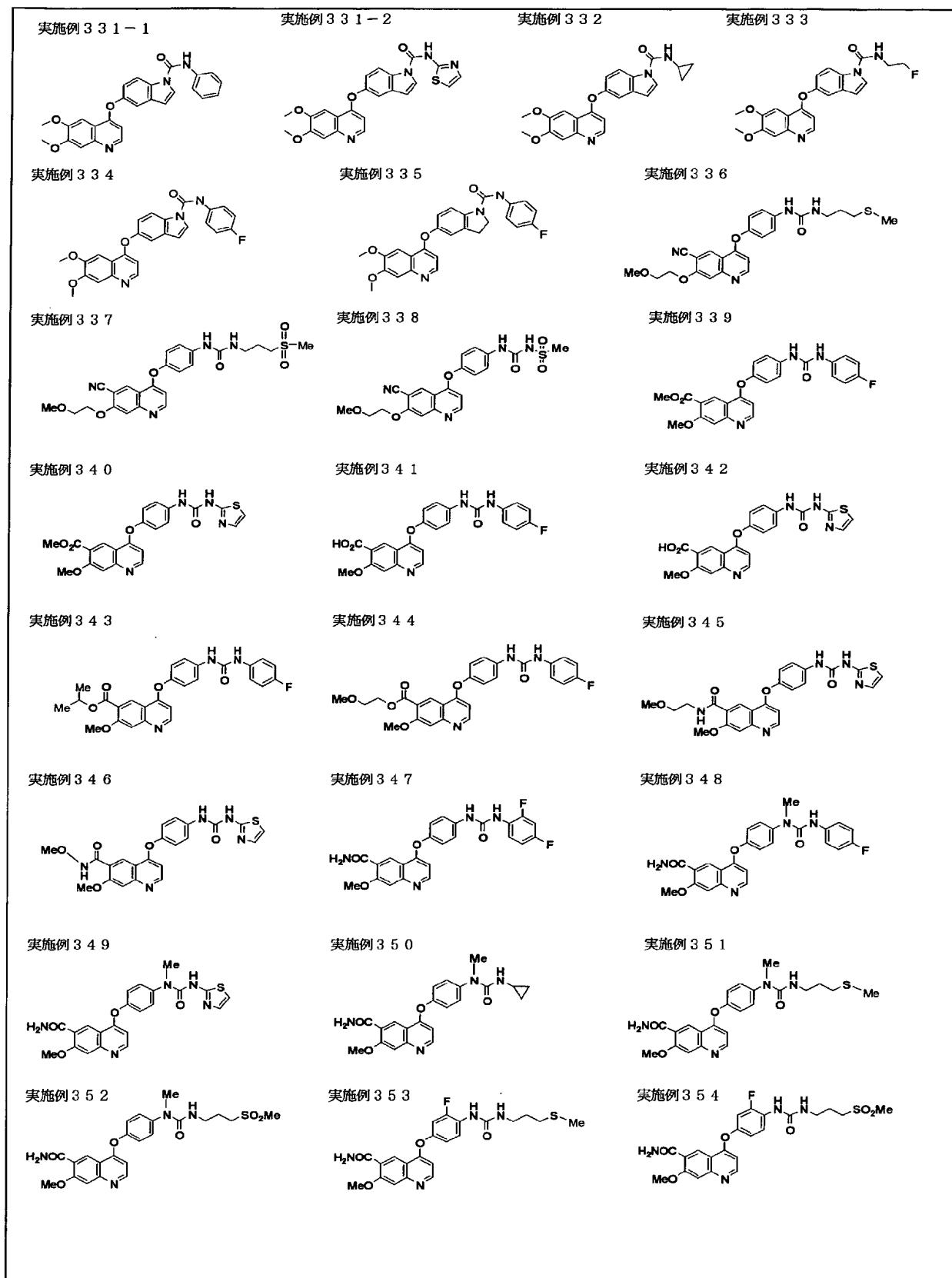
〔表32〕



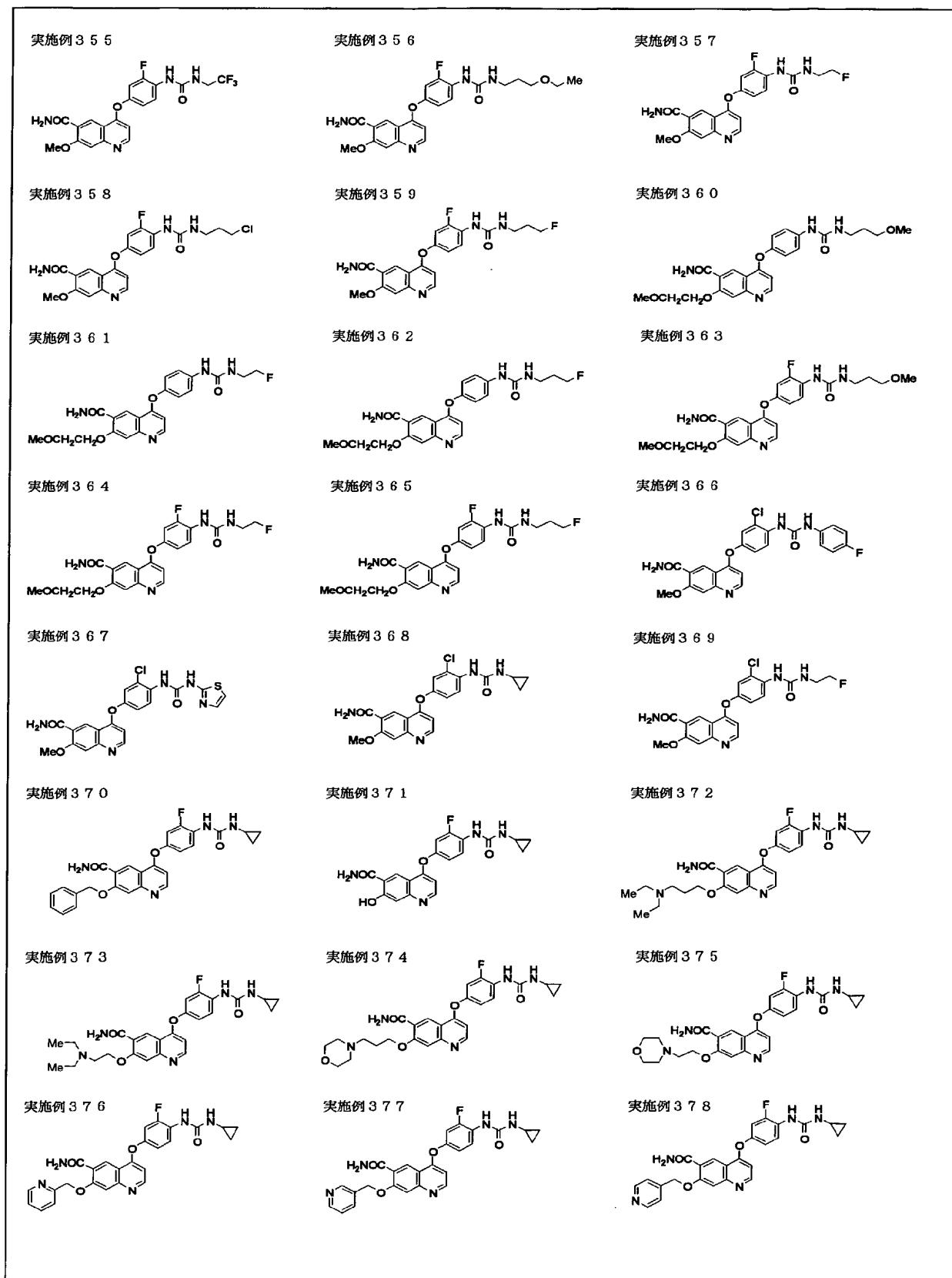
【表 3 3】



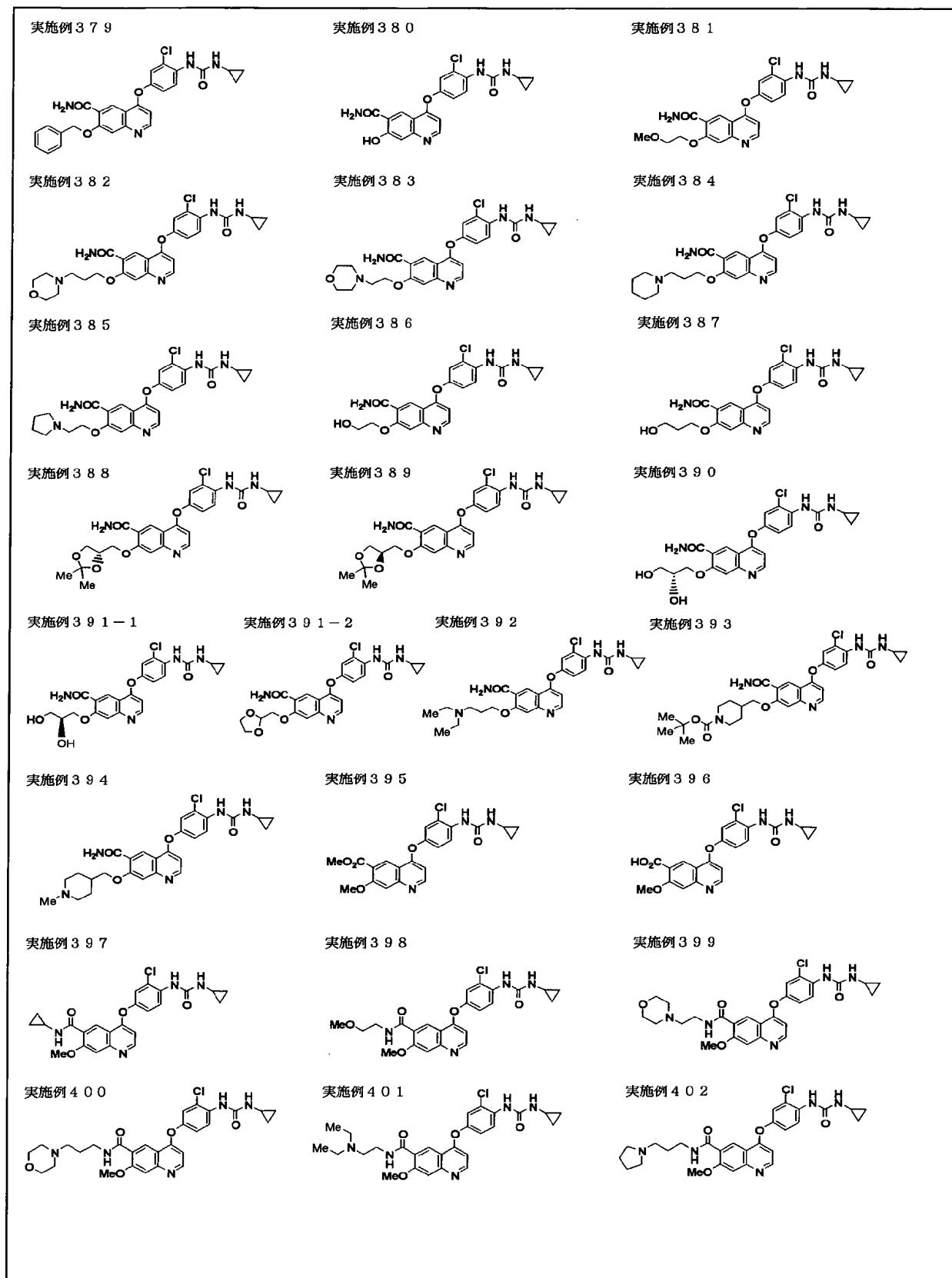
【表3-4】



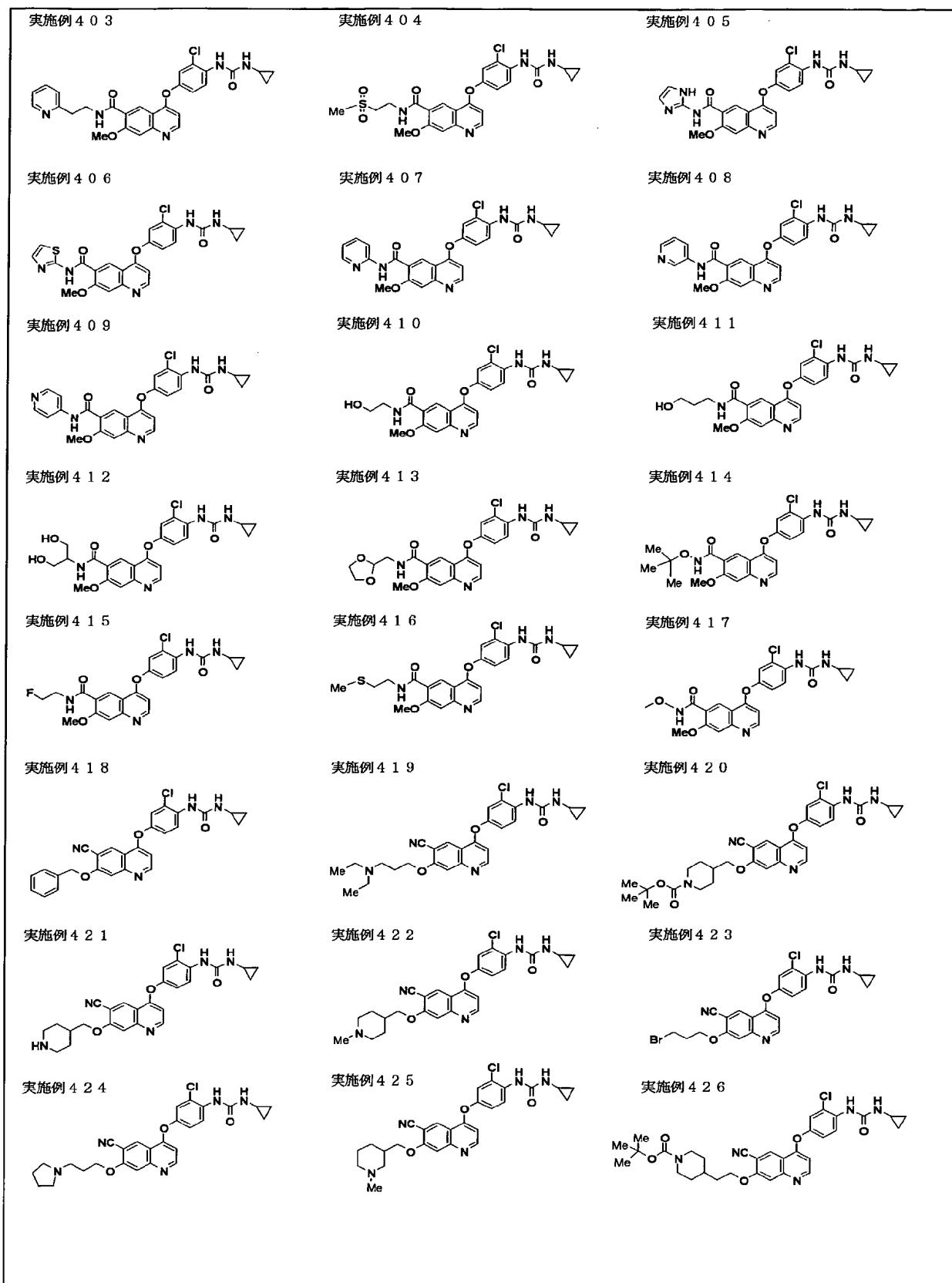
【表35】



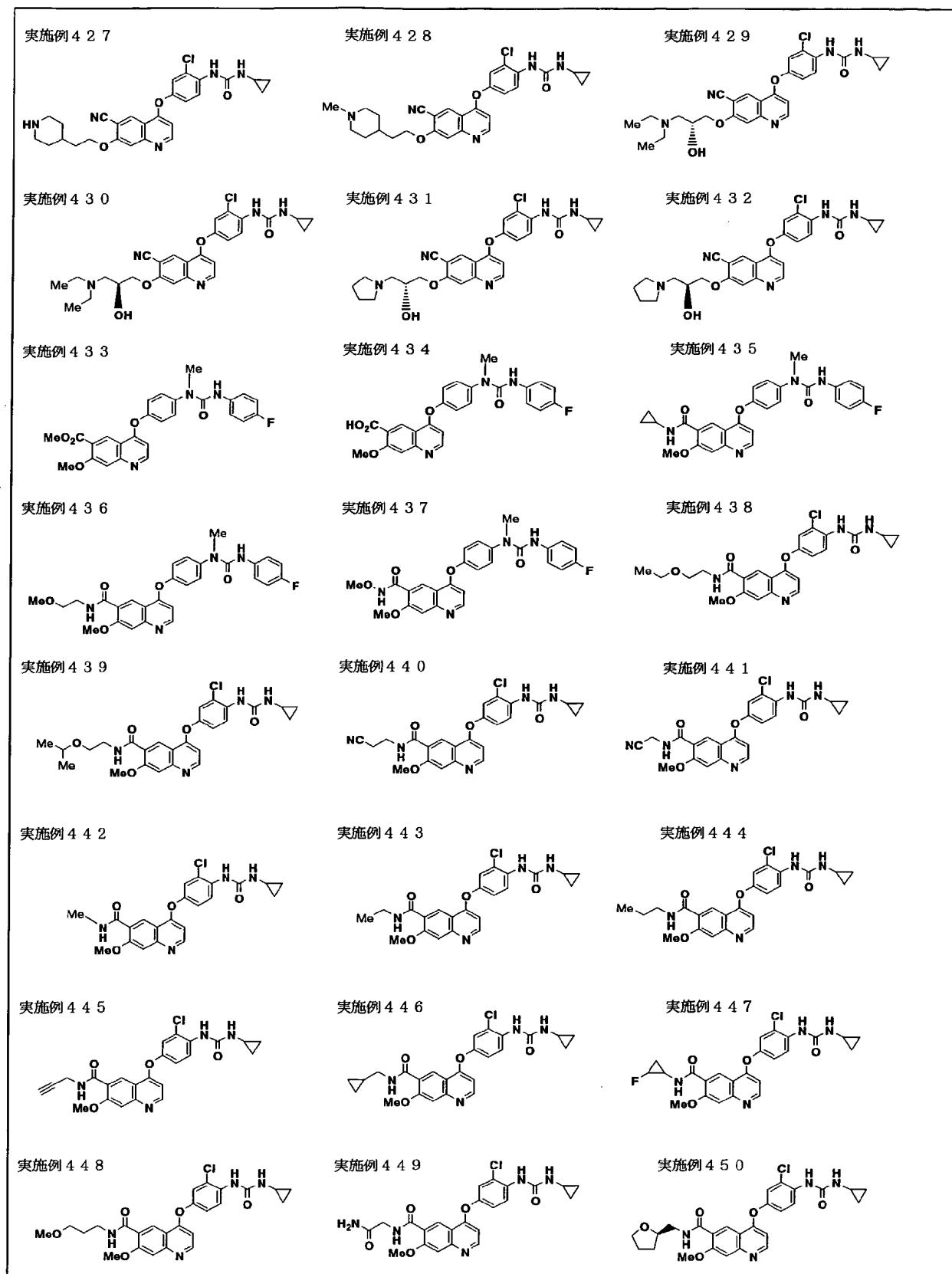
【表 3 6】



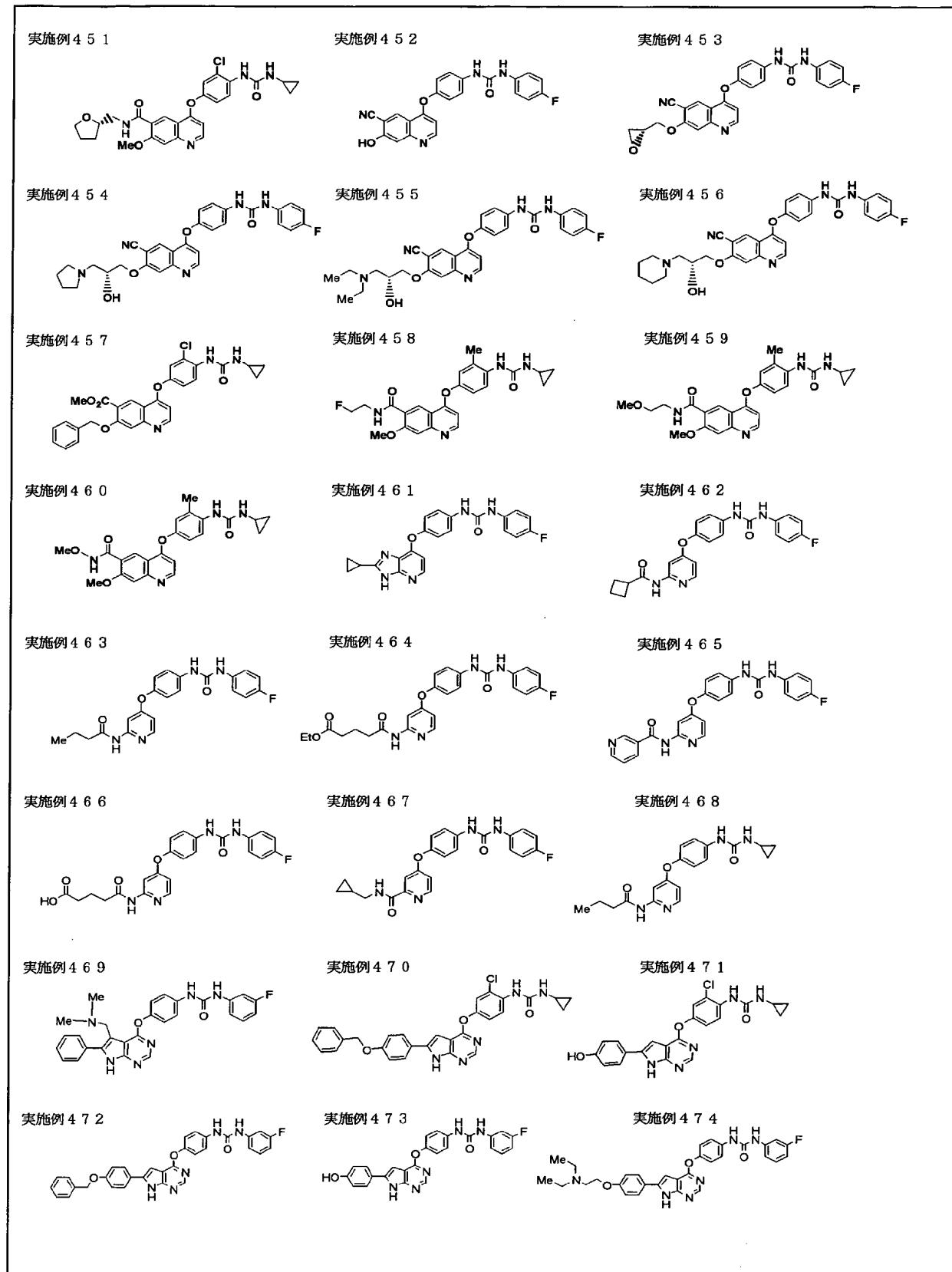
【表37】



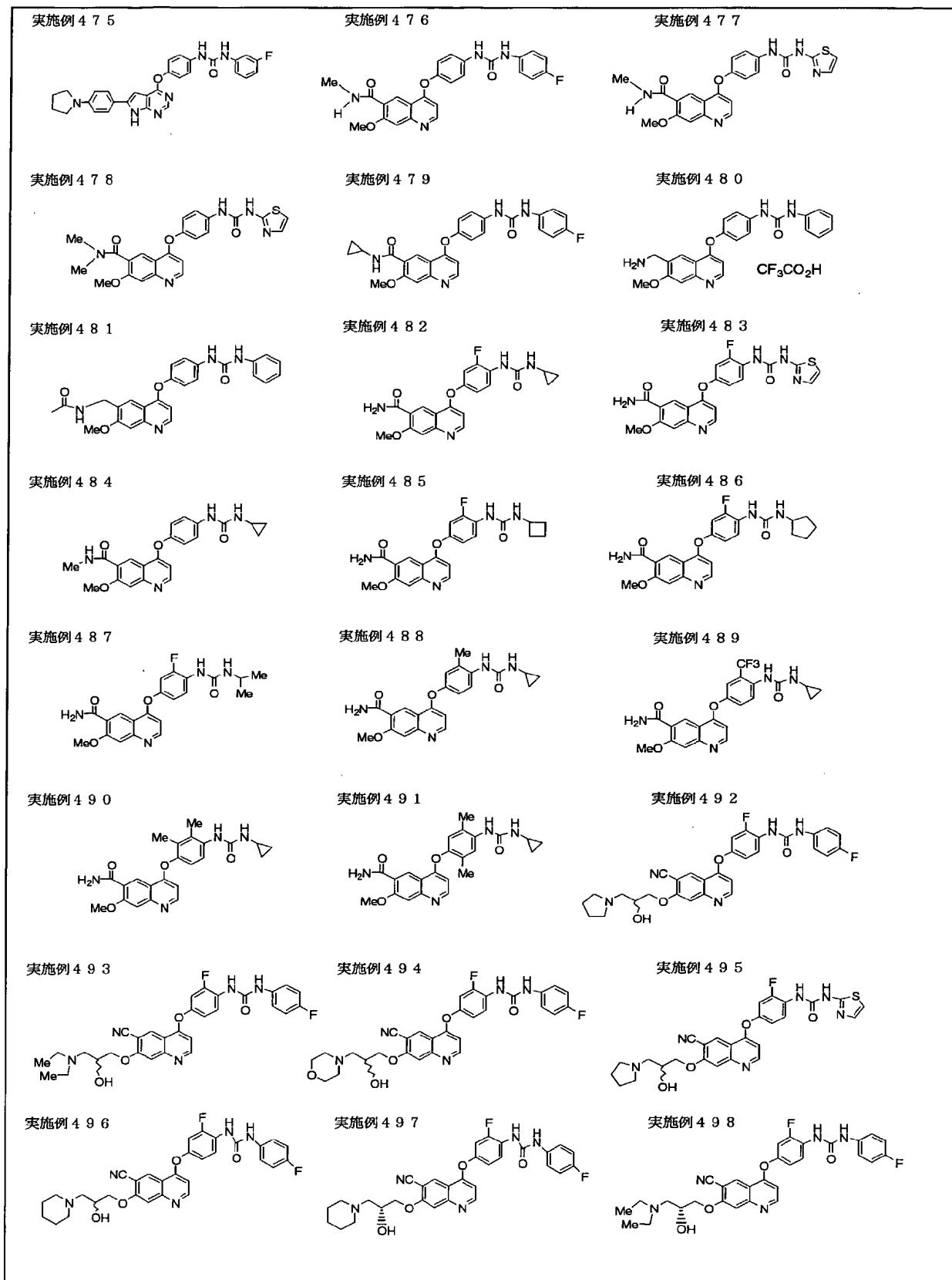
【表38】



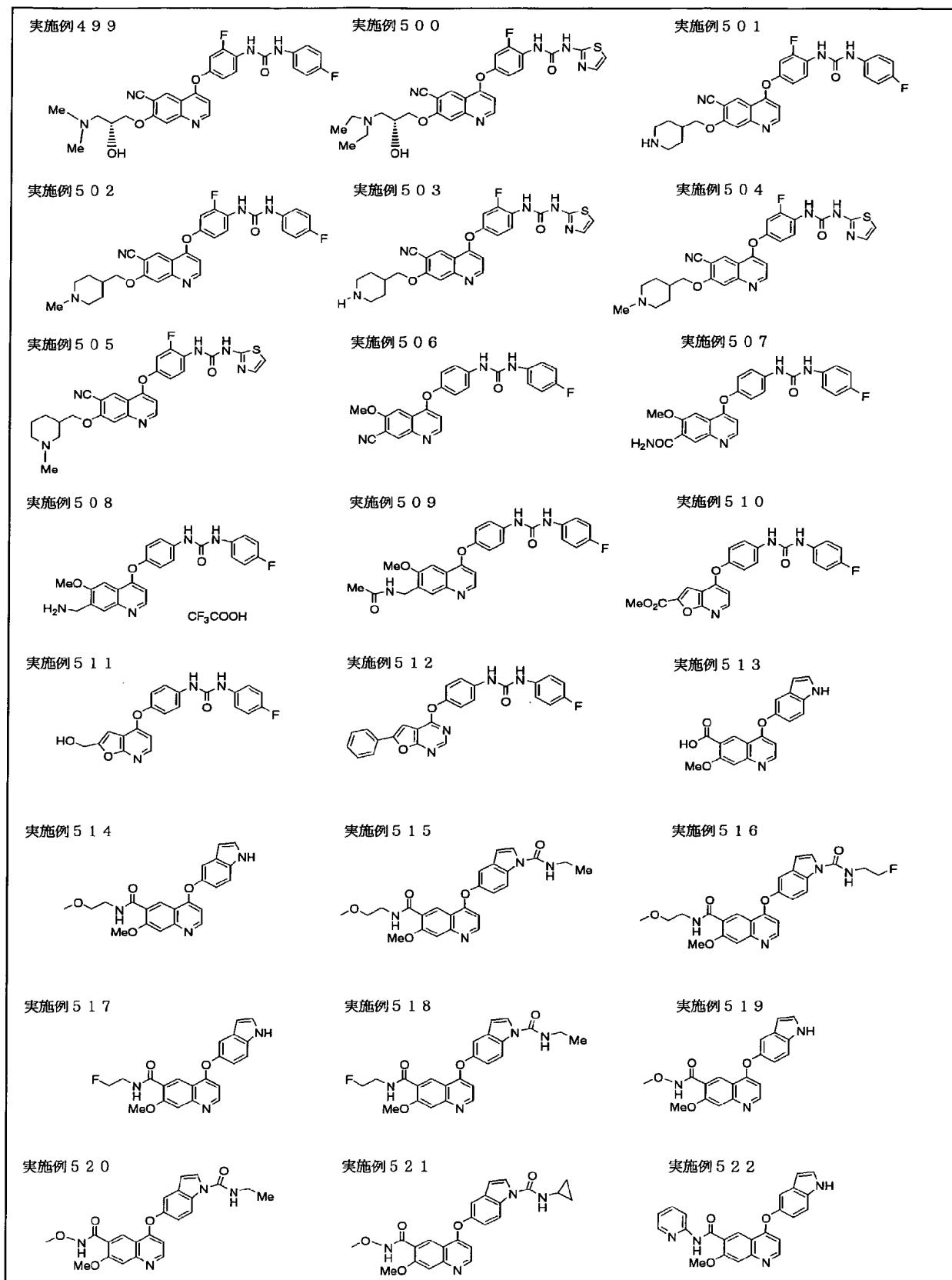
【表39】



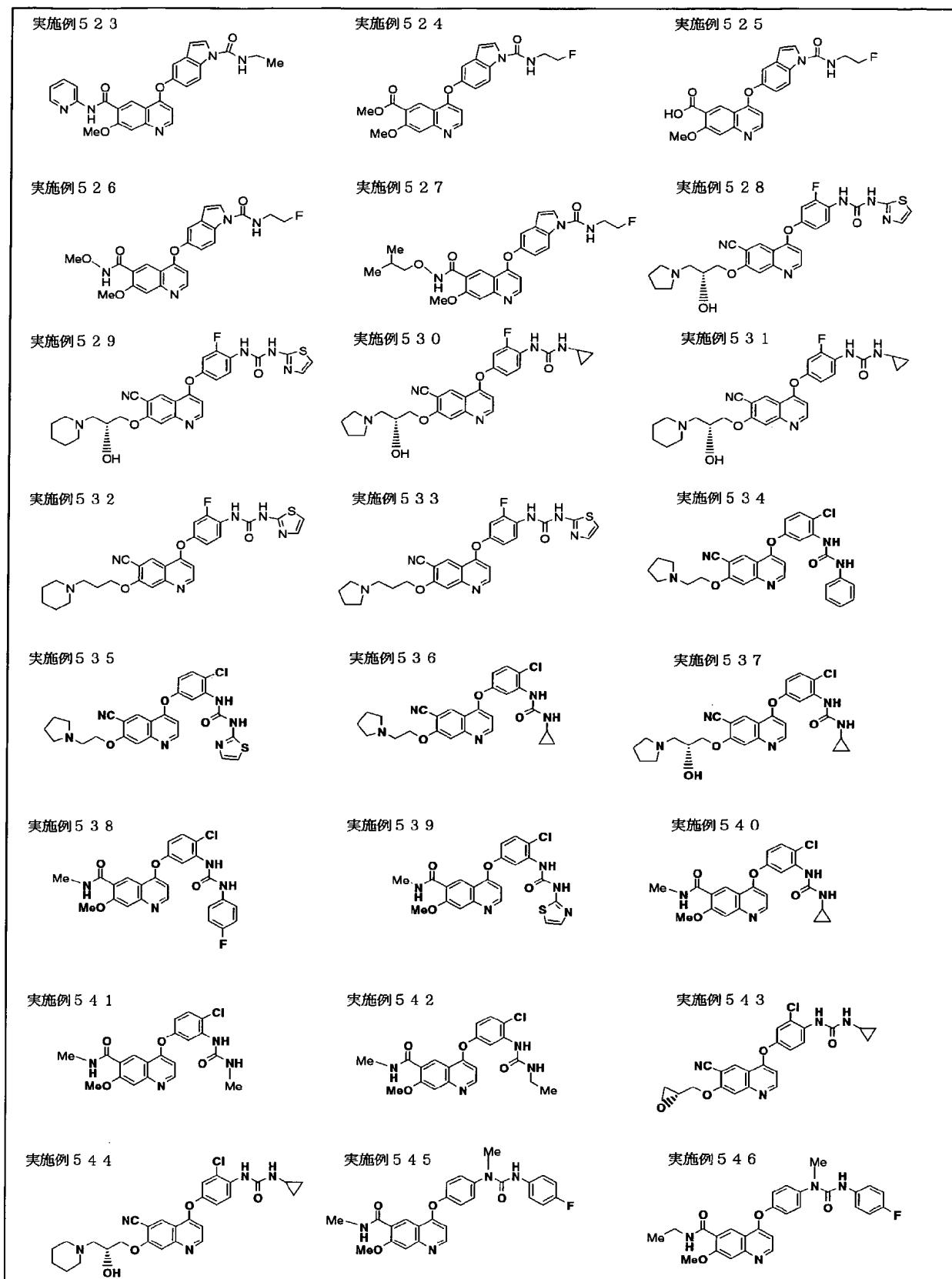
【表40】



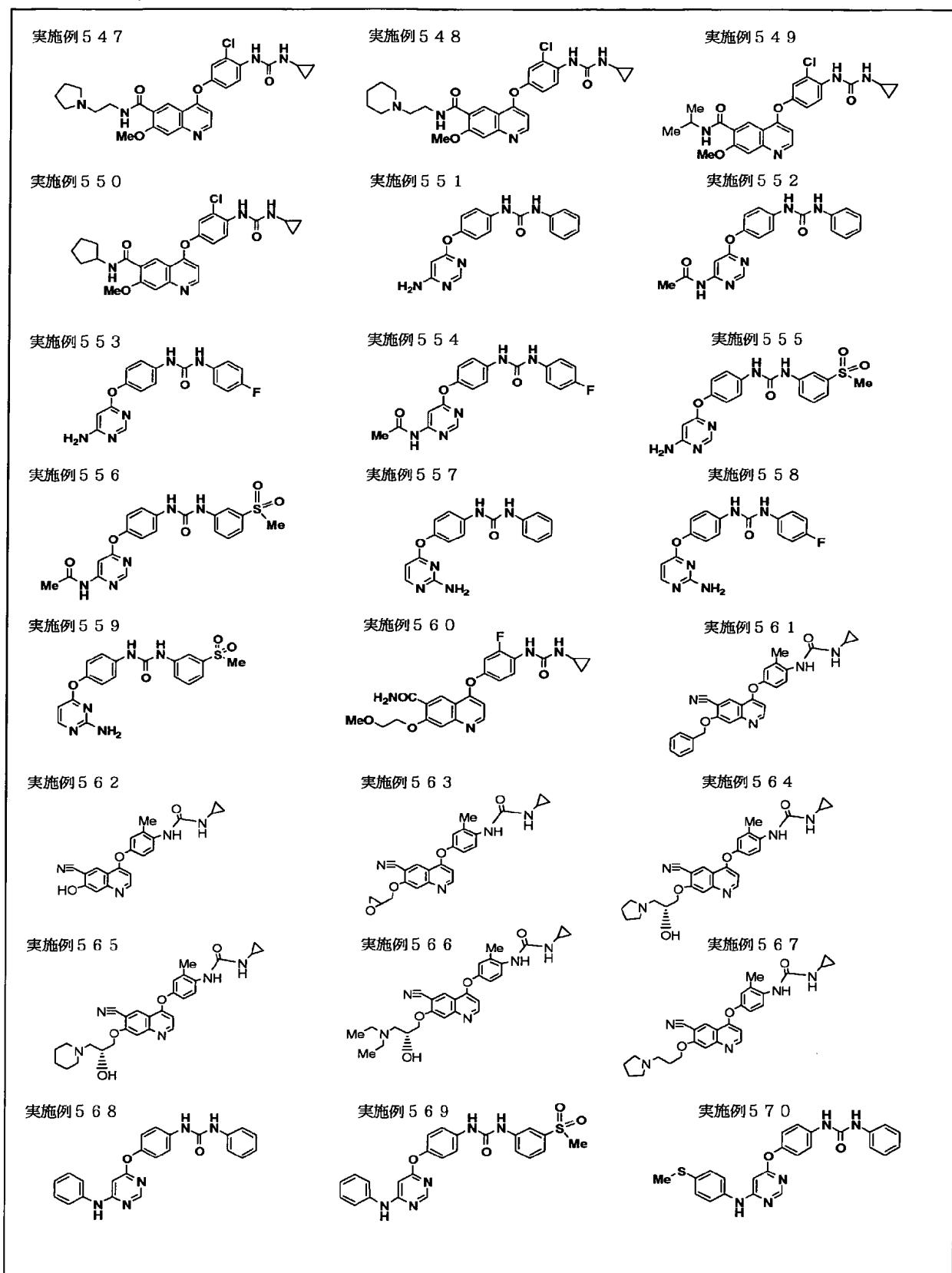
【表 4 1】



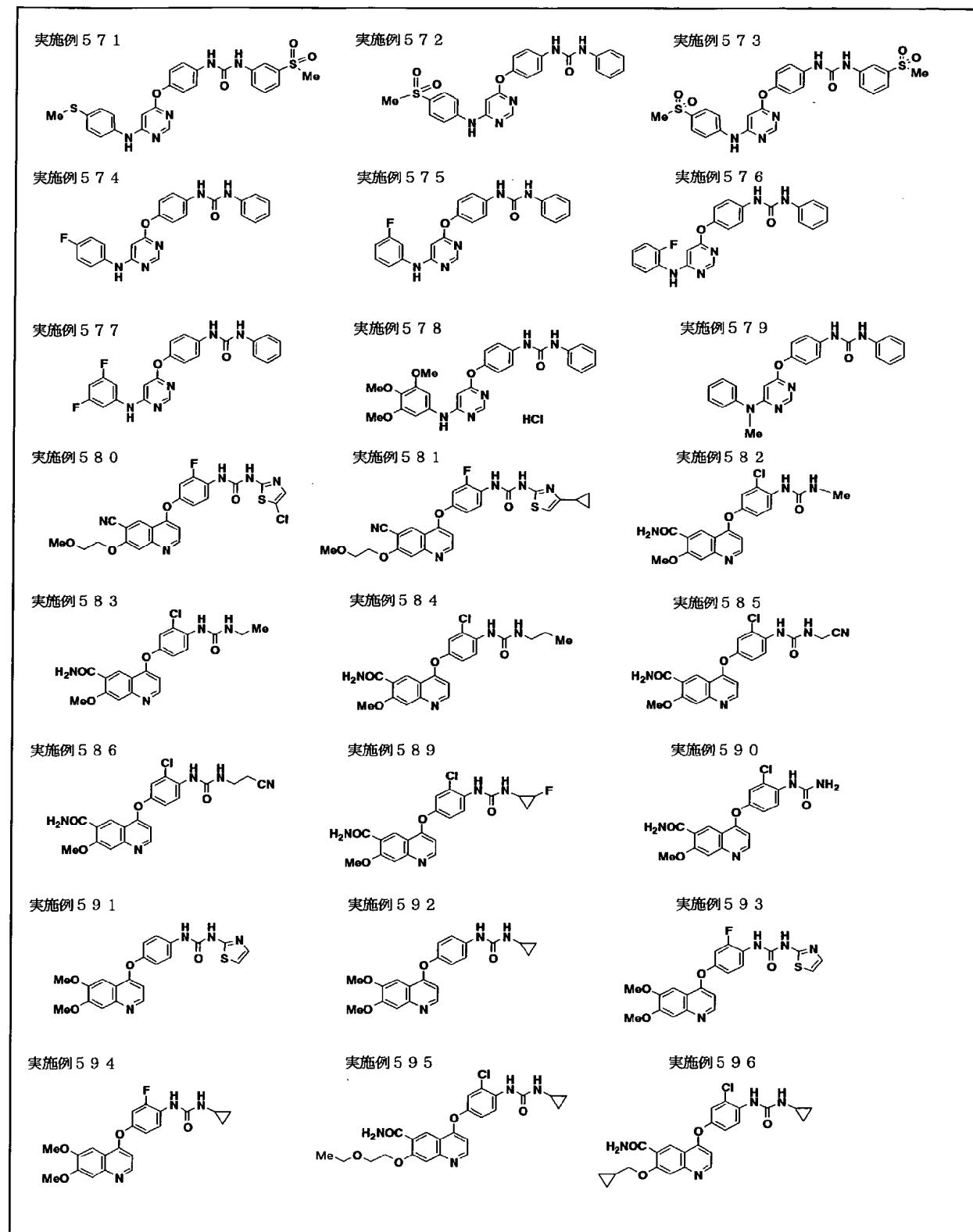
【表 4 2】



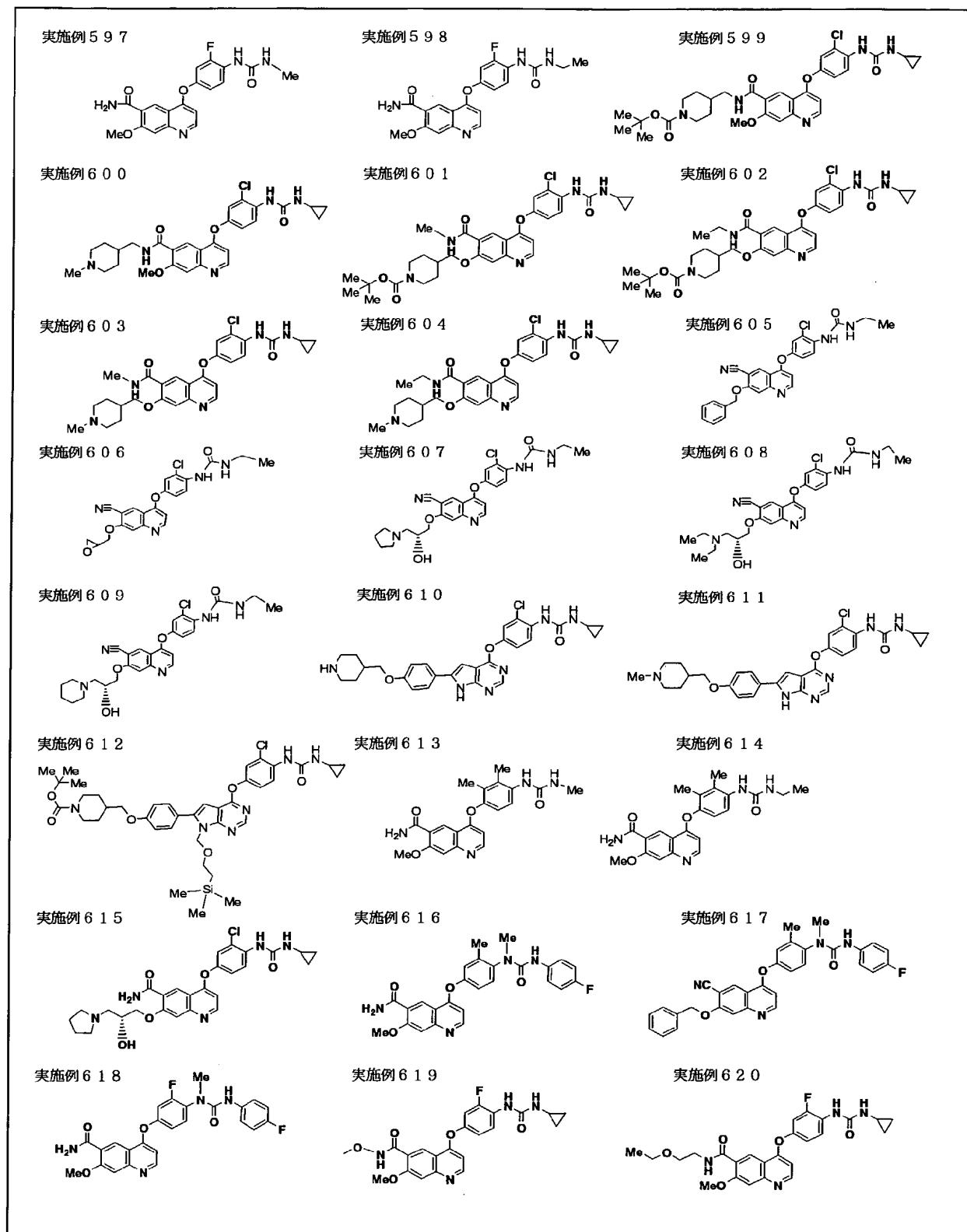
【表 4 3】



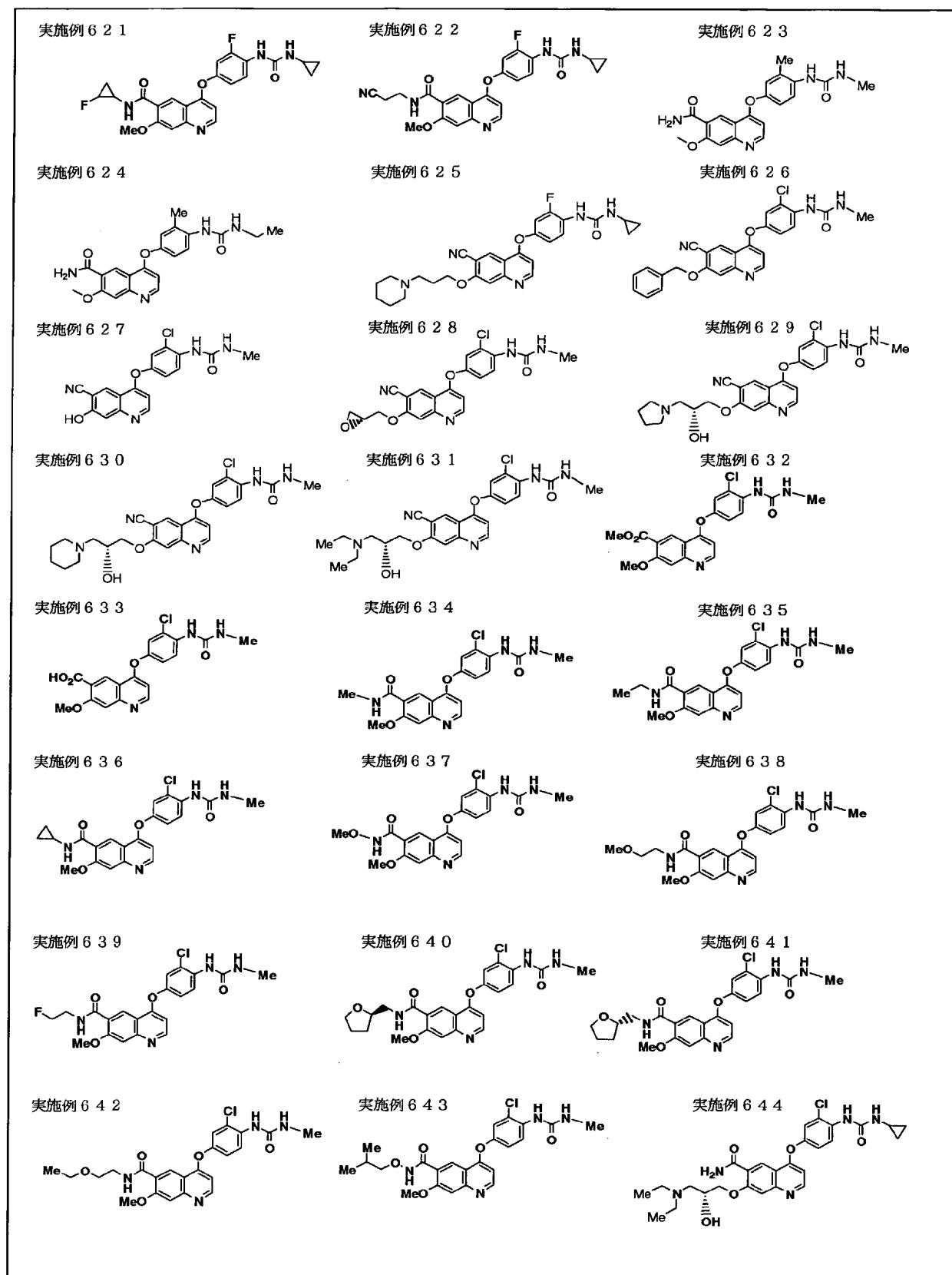
【表 4 4】



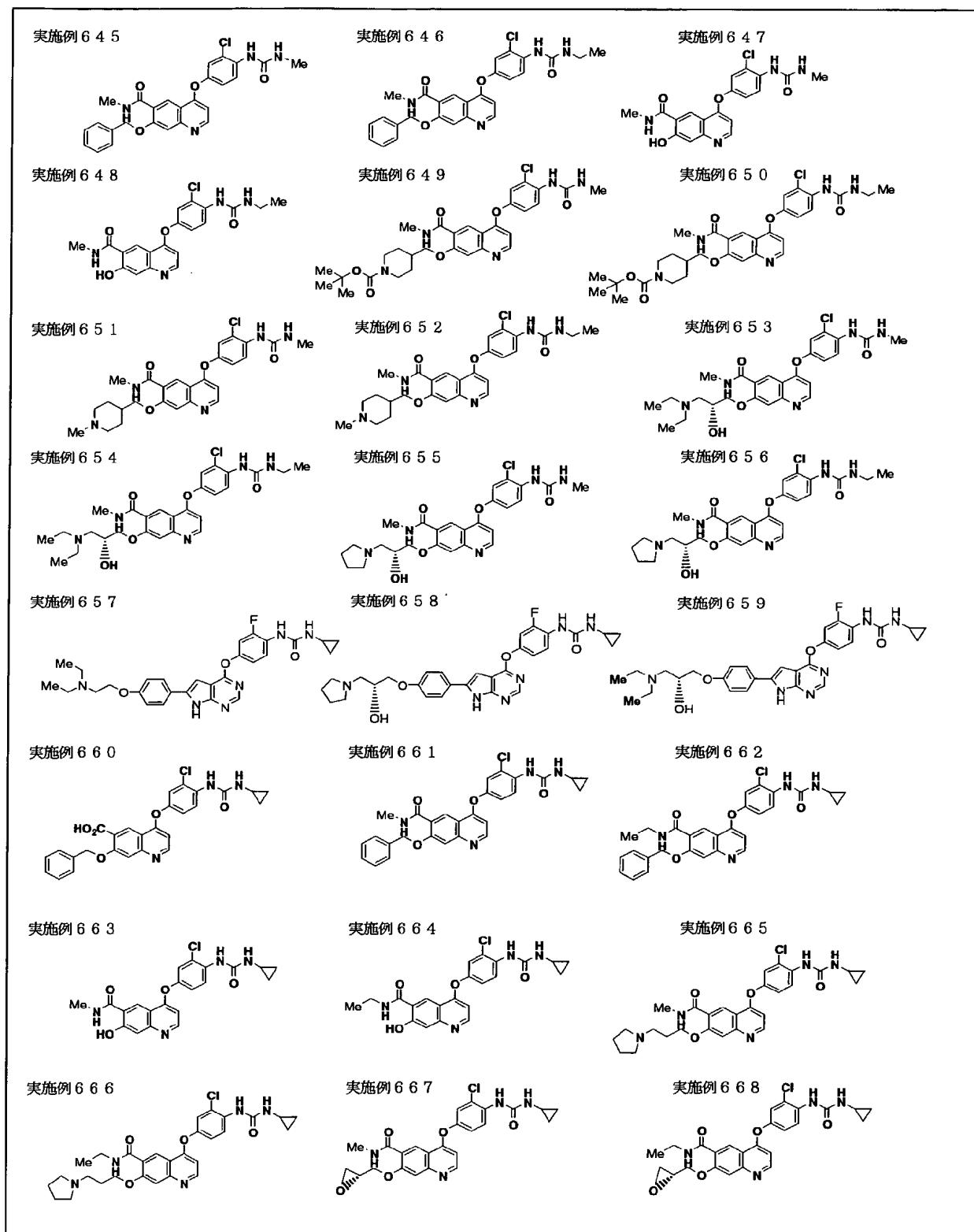
【表 4 5】



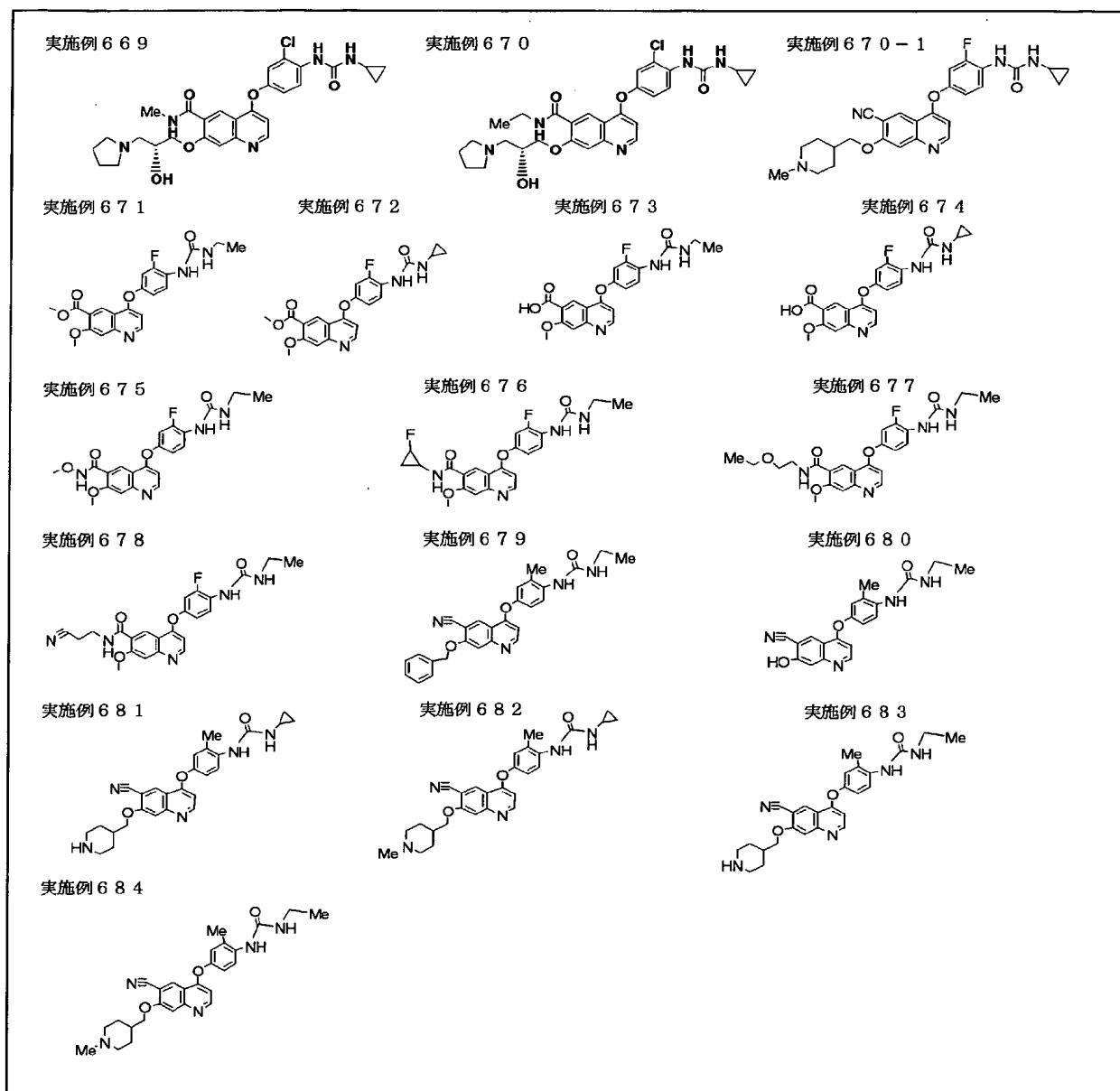
【表 4 6】



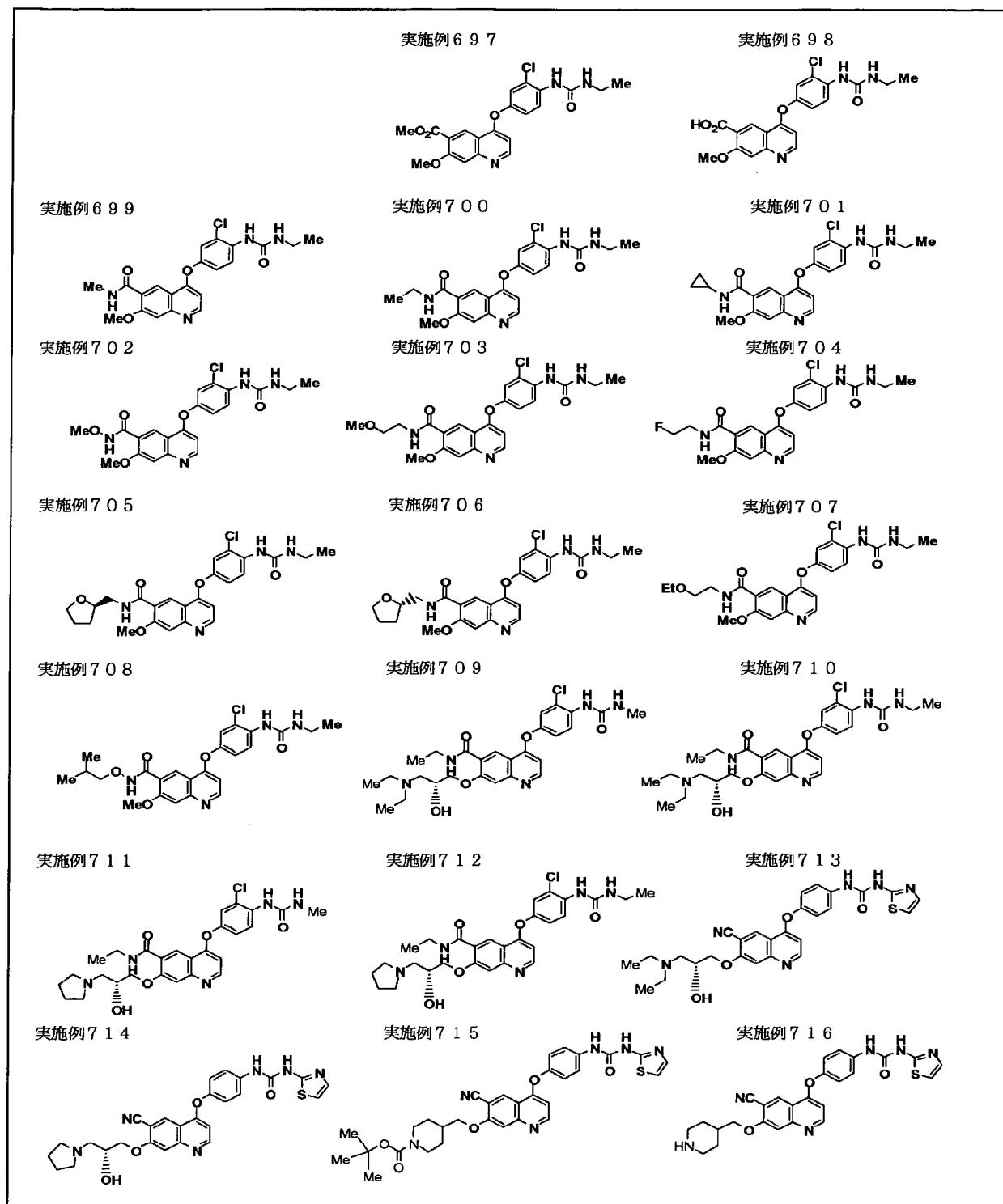
【表 4 7】



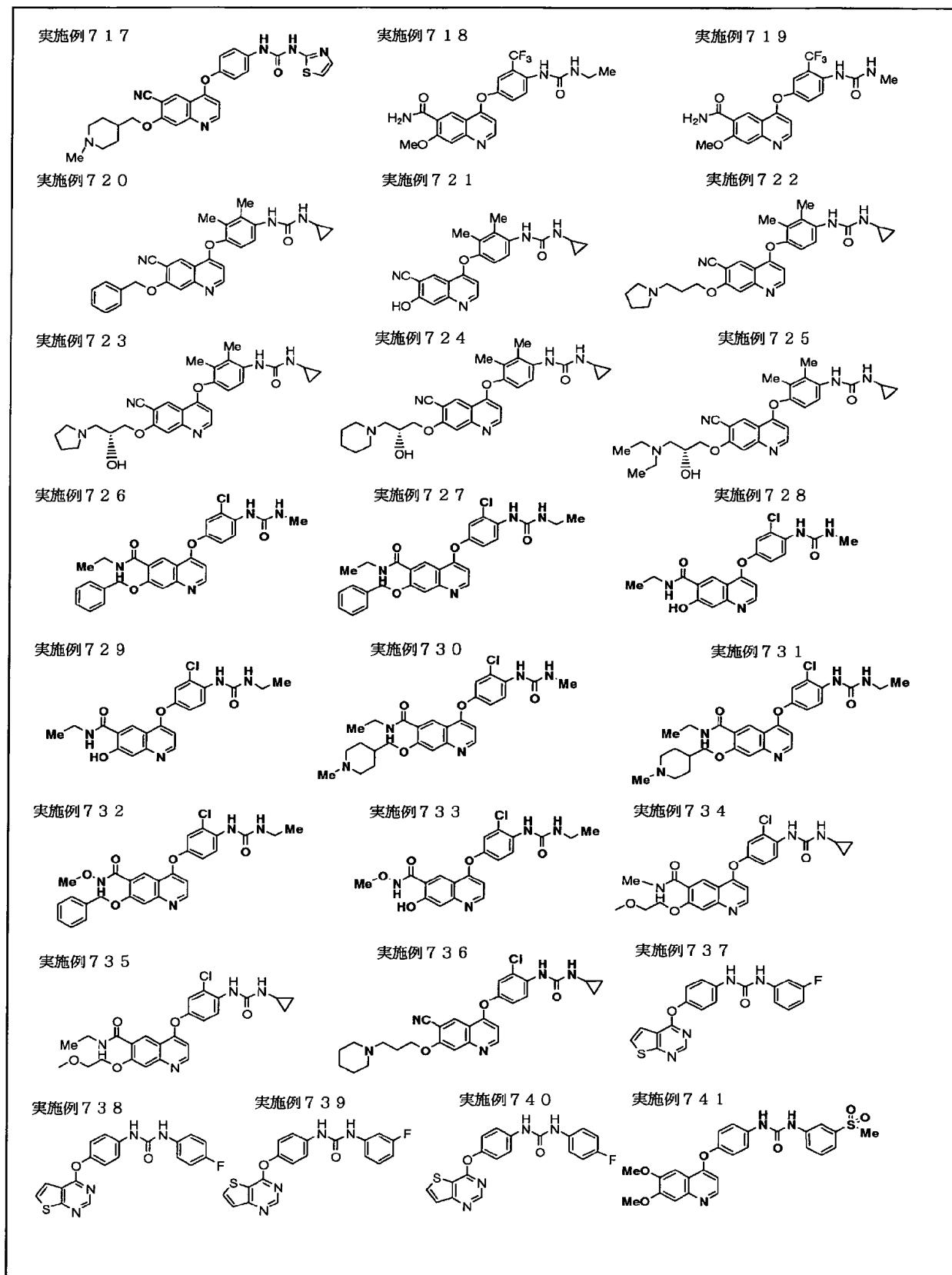
【表48】



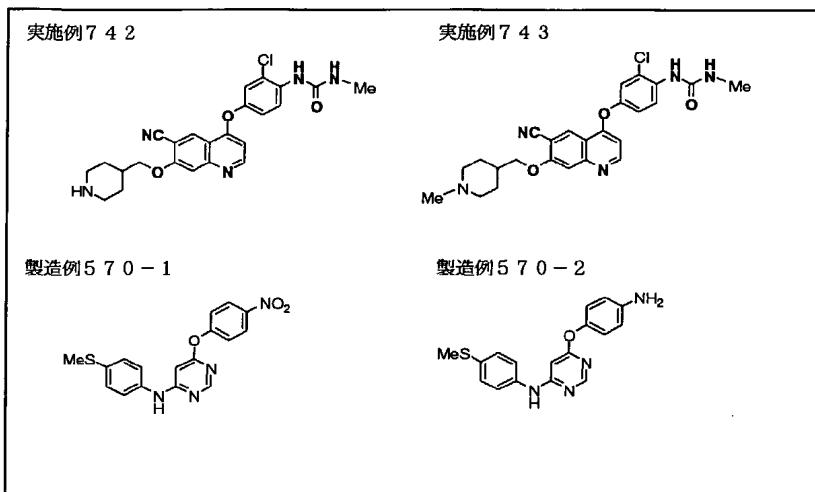
【表49】



【表50】

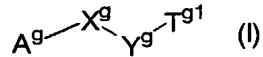


【表 5 1】

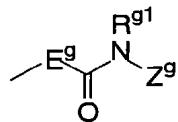


## 請求の範囲

### 1. 一般式

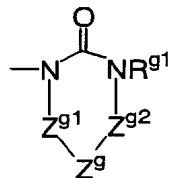


[式中  $A^g$  は、置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール基または置換基を有していてもよい 5ないし 14 員複素環式基を意味する；  $X^g$  は、単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $C_{1-6}$  アルキレン基、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$  または式 $-N(R^{g3})-$ （式中、 $R^{g3}$  は水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基または置換基を有していてもよい  $C_{2-7}$  アシル基を意味する。）を意味する；  $Y^g$  は、それぞれ置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール基、5ないし 14 員複素環式基、 $C_{1-8}$  アルキル基、 $C_{3-8}$  脂環式炭化水素基、 $C_{6-14}$  アリール  $C_{1-6}$  アルキル基、5ないし 14 員ヘテロアリール  $C_{1-6}$  アルキル基、式 $-(CH_2)_gSO_2-$ （式中、 $g$  は 1-8 の整数を意味する）、式 $-(CH_2)_{fa}-CH=CH-(CH_2)_{fb}-$ （式中、 $fa$  および  $fb$  はそれぞれ 0、1、2 または 3 を意味する）、式 $-(CH_2)_{fa}-CH=CH-(CH_2)_{fb}-SO_2-$ （式中、 $fa$  および  $fb$  はそれぞれ 0、1、2 または 3 を意味する）、式 $-(CH_2)_{fa}-C\equiv C-(CH_2)_{fb}-$ （式中、 $fa$  および  $fb$  はそれぞれ 0、1、2 または 3 を意味する）または式 $-(CH_2)_{fa}-C\equiv C-(CH_2)_{fb}-SO_2-$ （式中、 $fa$  および  $fb$  はそれぞれ 0、1、2 または 3 を意味する）を意味する；  $T^{g1}$  は、（1）一般式



[式中、 $E^g$  は、単結合または式 $-N(R^{g2})-$  を意味する。 $R^{g2}$  は水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい  $C_{2-7}$  アシル基または置換基を有していてもよい  $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル基を意味する。 $R^{g1}$  は水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置

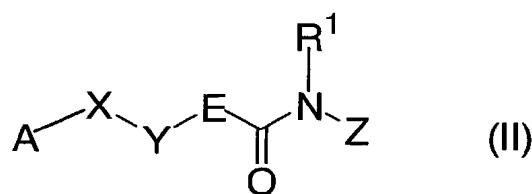
換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい  $C_{2-7}$  アシル基または置換基を有していてもよい  $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル基を意味する。  $Z^g$  は、水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-8}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール基、置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール  $C_{1-6}$  アルキル基、式  $-OR^{200}$ 、式  $-SR^{200}$ 、式  $-COR^{200}$ 、式  $-SO_2R^{200}$  (式中、  $R^{200}$  は、水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-8}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール基、置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい 5 ないし 14 員複素環式基または置換基を有していてもよい 5 ないし 14 員複素環式基または置換基を有していてもよい 5 ないし 14 員複素環  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。)、置換基を有していてもよい 5 ないし 14 員複素環式基または置換基を有していてもよい 5 ないし 14 員複素環  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。}、または (2) 一般式



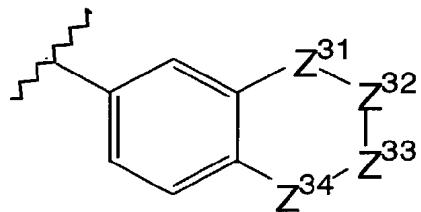
{式中、  $R^{g1}$  および  $Z^g$  は前記  $R^{g1}$  および  $Z^g$  と同意義を意味する。  $Z^{g1}$  および  $Z^{g2}$  は、それぞれ同一でも異なってもよく、(1) 単結合 (2)  $-O-$ 、 $-S-$  および窒素原子から選ばれる 1 以上の原子を鎖の途中もしくは末端に有していてもよく、オキソ基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキレン基または (3) 置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基を意味する。} で表される基を意味する。]

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

## 2. 一般式



[式中、Aは、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基を意味する；Xは、酸素原子、硫黄原子、-SO-または-SO<sub>2</sub>-を意味する；Yは、置換基を有していてもよいC<sub>6-14</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキレン基を意味する；Eは、単結合または-NR<sup>2</sup>-を意味する；R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アシル基または置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基を意味する；Zは、式-Z<sup>11</sup>-Z<sup>12</sup>（式中、Z<sup>11</sup>は単結合、酸素原子、硫黄原子、-CO-、-SO<sub>2</sub>-または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキレン基を意味し、Z<sup>12</sup>は水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよいC<sub>6-14</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基または式



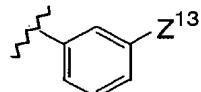
（式中、Z<sup>31</sup>、Z<sup>33</sup>およびZ<sup>34</sup>は、それぞれ独立してメチレン基、-CO-、-NH-または-O-を意味する。Z<sup>32</sup>は単結合、メチレン基、-CO-、-NH-または-O-を意味する。）で表される基を意味する。）で表される基を意味する。ただし、Aは、（1）シアノ基、（2）ハロゲン原子、（3）ニトロ基

および(4)式、 $-V^{X_1}-V^{X_2}-V^{X_22}-V^{X_3}$  (式中、 $V^{X_1}$ 、 $V^{X_2}$ および $V^{X_2}$ <sup>2</sup>は、それぞれ独立して、単結合、酸素原子、硫黄原子、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、式 $-NR^{X_1}-$ 、式 $-CONR^{X_1}-$ 、式 $-NR^{X_1}CO-$ 、式 $-SO_2NR^{X_1}-$ 、式 $-NR^{X_1}SO_2-$ 、式 $-O-CO-$ 、式 $-C(O)O-$ 、式 $-NR^{X_1}C(O)O-$ 、式 $-NR^{X_1}C(O)NR^{X_2}-$ 、式 $-O-C(O)NR^{X_1}-$ 、式 $-O-C(O)O-$ 、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基または置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基を意味する;  $V^{X_3}$ 、 $R^{X_1}$ および $R^{X_2}$ は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基を意味する。)からなる群から選ばれる1ないし6個の基で置換されていてもよい。]

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

3. Xが酸素原子または硫黄原子である、請求項2記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

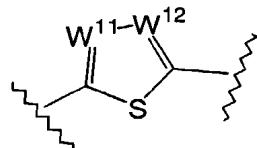
4. Zが置換基を有していてもよいシクロプロピル基、置換基を有していてもよい2-チアゾリル基または式



(式中、 $Z^{13}$ はニトリル基、メチルスルホニル基または $-NHCOCH_3$ 基を意味する。)

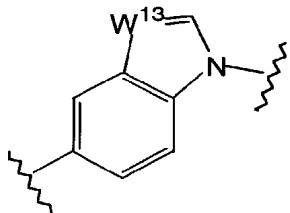
で表される基である、請求項2または3記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

5. Eが式-NR<sup>2</sup>-（式中、R<sup>2</sup>は請求項2におけるR<sup>2</sup>と同意義を意味する。）で表される基であり、Yがそれぞれ置換基を有していてもよいフェニル基、ピリジル基または式



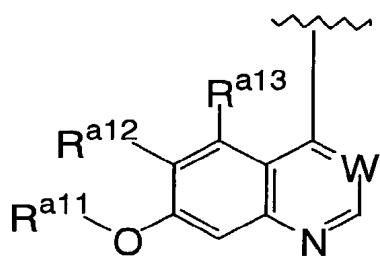
（式中、W<sup>11</sup>およびW<sup>12</sup>は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。）で表される基である、請求項2～4のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

6. Eが単結合であり、Yがさらに置換基を有していてもよい式

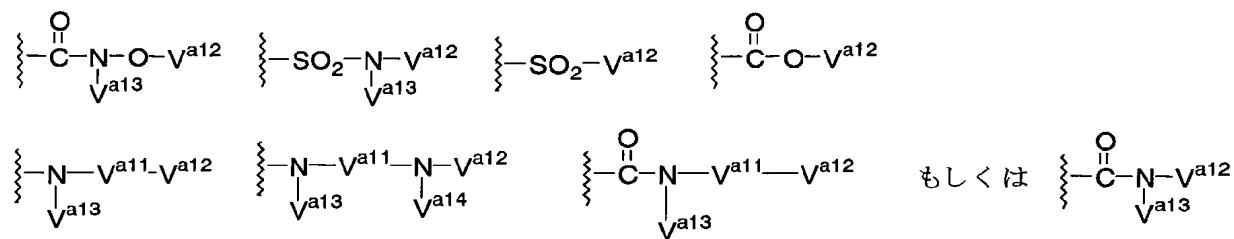


（式中、W<sup>13</sup>は置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。）で表される基である、請求項2～4のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

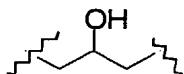
7. Aが、式



[式中、Wは置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する；R<sup>a13</sup>は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいC<sub>1～6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>1～6</sub>アルコキシ基、アミノ基またはニトロ基を意味する；R<sup>a12</sup>はシアノ基または式

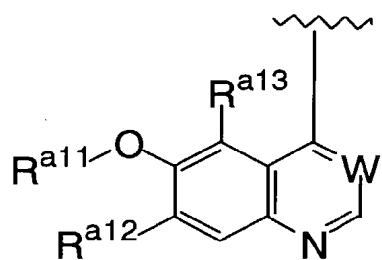


(式中、 $V^{a11}$ は $-CO-$ または $-SO_2-$ を意味する； $V^{a12}$ 、 $V^{a13}$ および $V^{a14}$ はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基または置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基を意味する。)で表される基を意味する； $R^{a11}$ は、式 $-V^{a21}-V^{a22}-V^{a23}$ （式中、 $V^{a21}$ は置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基、単結合または式



で表される基を意味する； $V^{a22}$ は単結合、酸素原子、硫黄原子、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、式 $-CONR^{a14}-$ 、式 $-SO_2NR^{a14}-$ 、式 $-NR^{a14}SO_2-$ 、式 $-NR^{a14}CO-$ または式 $-NR^{a14}-$ を意味する（式中、 $R^{a14}$ は水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基または置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ 脂環式炭化水素基を意味する。）； $V^{a23}$ は水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基または置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基を意味する。）で表される基を意味する。]で表される基である、請求項2～6のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

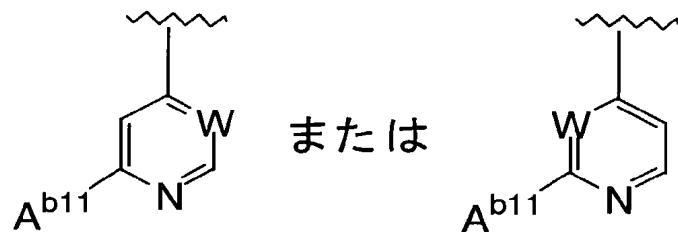
8. Aが、式



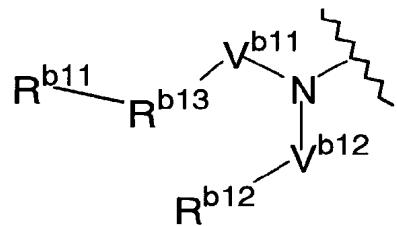
(式中、Wは置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する；R<sup>a11</sup>、R<sup>a12</sup>およびR<sup>a13</sup>は請求項7におけるR<sup>a11</sup>、R<sup>a12</sup>およびR<sup>a13</sup>とそれ同意義を意味する。)

で表される基である、請求項2～6のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

#### 9. Aが、さらに置換基を有していてもよい式



[式中、Wは置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する；A<sup>b11</sup>は（1）置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基または（2）式

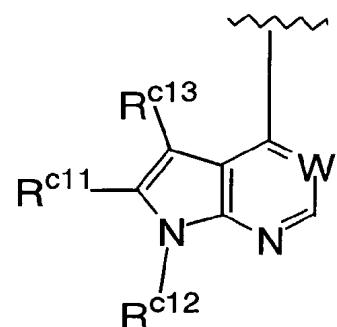


(式中、V<sup>b11</sup>およびV<sup>b12</sup>はそれぞれ独立して単結合、-SO<sub>2</sub>-、-NHCO-または式-(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>-CO-（式中bは0から6の整数を意味する。）で表される基を意味する；R<sup>b13</sup>は単結合、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキレン基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>脂環式炭化水素基または置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基を意味する；R<sup>b11</sup>およびR<sup>b12</sup>はそれ独立して水素原子、水酸基、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-</sub>

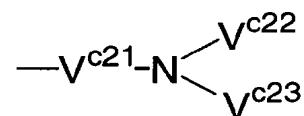
<sub>6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよいC<sub>6-14</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基または置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基を意味する。)で表される基を意味する。]

で表される基である、請求項2～6のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

#### 10. Aが、式



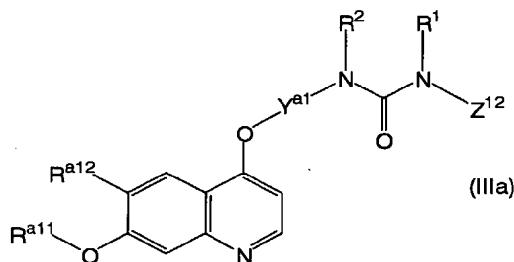
[式中、Wは置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する；R<sup>c13</sup>は、(1)水素原子、(2)シアノ基、(3)ハロゲン原子、(4)ホルミル基、(5)置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、(6)式



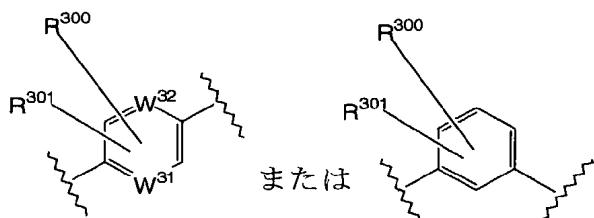
(式中、V<sup>c21</sup>は-CO-またはメチレン基を意味する；V<sup>c22</sup>およびV<sup>c23</sup>はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基または置換基を有していてもよいC<sub>6-14</sub>アリール基を意味する。)で表される基または(7)式-V<sup>c21</sup>-O-V<sup>c22</sup> (式中、V<sup>c21</sup>およびV<sup>c22</sup>は前記V<sup>c21</sup>およびV<sup>c22</sup>と同意義を意味する。)で表される基を意味する；R<sup>c12</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基または置換

基を有していてもよい  $C_{3-8}$  脂環式炭化水素基を意味する；  $R^{c11}$  は、式  $-V^{c1}$   
 $^1 - V^{c12} - V^{c13}$  (式中、  $V^{c11}$  は単結合、 酸素原子、 置換基を有していてもよ  
いベンゼン環、 置換基を有していてもよい 5 ないし 14 員芳香族複素環式基または  
 $-CO-$  を意味する；  $V^{c12}$  は単結合、 酸素原子または置換基を有していてもよ  
い  $C_{1-6}$  アルキレン基を意味する；  $V^{c13}$  は (1) 置換基を有していてもよい  
 $C_{1-6}$  アルキル基、 (2) 置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、 (3)  
) 置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、 (4) 置換基を有していても  
よい  $C_{3-8}$  脂環式炭化水素基 (5) 水酸基、 (6) カルボキシル基、 (7) 置換  
基を有していてもよい  $C_{2-7}$  アルコキカルボニル基、 (8) 置換基を有していて  
てもよい 5 ないし 14 員複素環式基、 (9) 置換基を有していてもよい 5 ないし  
14 員芳香族複素環式基、 (10) 置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール基  
、 (11) 式  $-NR^{c21}R^{c22}$  (式中、  $R^{c21}$  および  $R^{c22}$  はそれぞれ独立して水  
素原子または置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。) で表さ  
れる基または (12) 水素原子を意味する。) で表される基を意味する。]  
で表される基である、 請求項 2 ～ 6 のいずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩  
またはそれらの水和物。

### 1.1. 一般式

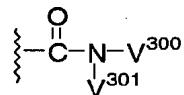


[式中、  $R^1$ 、  $R^2$  および  $Z^{12}$  は請求項 2 における  $R^1$ 、  $R^2$  および  $Z^{12}$  と同意義  
を意味する。 (ただし、  $Z^{12}$  がピラゾリル基である場合は除く。) ；  $Y^{a1}$  は式

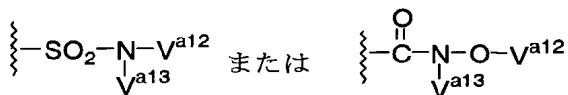


(式中、  $W^{31}$  および  $W^{32}$  はそれぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子

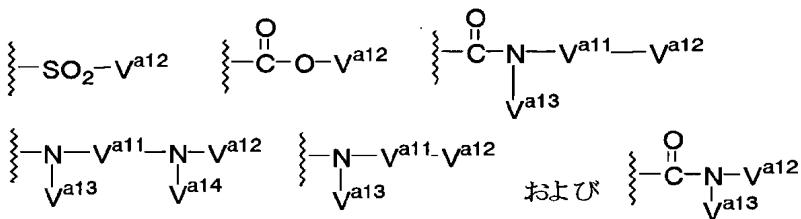
または窒素原子を意味する；R<sup>300</sup>およびR<sup>301</sup>はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基、ホルミル基、式



(式中、 $V^{300}$ および $V^{301}$ はそれぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で表される基または置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アシル基を意味する。)で表される基を意味する;  $R^{a11}$ および $R^{a12}$ は請求項7における $R^{a11}$ および $R^{a12}$ とそれぞれ同意義を意味する; ただし、上記定義において以下の(1)の場合または(2)の場合の化合物は除かれる。(1)  $R^{a12}$ が式



(式中、 $V^{a12}$  および  $V^{a13}$  は請求項 7 における  $V^{a12}$  および  $V^{a13}$  とそれと同義を意味する。) で表される基を意味し、 $R^1$  および  $R^2$  が水素原子を意味し、かつ  $Z^{12}$  が  $C_{6-14}$  アリール基、6ないし14員複素環式基または6ないし14員芳香族複素環式基を意味する場合、(2)  $R^{a12}$  が式

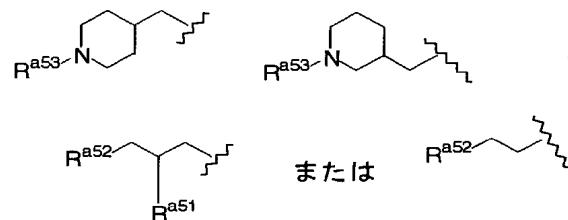


(式中、 $V^{a11}$ 、 $V^{a12}$ 、 $V^{a13}$ および $V^{a14}$ は請求項7における $V^{a11}$ 、 $V^{a12}$ 、 $V^{a13}$ および $V^{a14}$ とそれぞれ同意義を意味する。) からなる群から選ばれる基を意味し、 $R^2$ が水素原子を意味し、かつ $Z^{12}$ が(a)  $C_{6-14}$ アリール基、(b) 5ないし14員複素環式基、(c) 5ないし14員芳香族複素環式基、(d) 5ないし10員複素環式基または $C_{5-10}$ 脂環式炭化水素基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、(e) 5ないし10員複素環式基または $C_{5-10}$ 脂環式炭化水素基で

置換された  $C_{2-6}$  アルケニル基、(f) 5ないし10員複素環式基または  $C_{5-10}$  脂環式炭化水素基で置換された  $C_{2-6}$  アルキニル基または(g) 5ないし10員複素環式基または  $C_{5-10}$  脂環式炭化水素基で置換された  $C_{3-8}$  脂環式炭化水素基を意味する場合。]

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

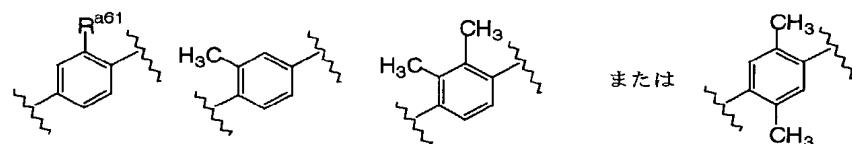
12.  $R^{a11}$  が、メチル基、2-メトキシエチル基、式



(式中、 $R^{a53}$  はメチル基、シクロプロピルメチル基またはシアノメチル基を意味する； $R^{a51}$  は水素原子、フッ素原子または水酸基を意味する； $R^{a52}$  は、1-ピロリジニル基、1-ピペリジニル基、4-モルフォリニル基、ジメチルアミノ基またはジエチルアミノ基を意味する。) で表される基である、請求項11記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

13.  $Z^{12}$  が、メチル基、エチル基、シクロプロピル基、2-チアゾリル基または4-フルオロフェニル基である、請求項11または12記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

14.  $Y^{a1}$  が、式

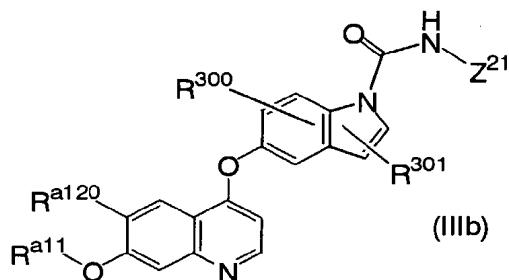


(式中、 $R^{a61}$  は水素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、塩素原子またはフッ素原子を意味する。) で表される基である、請求項11～13のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

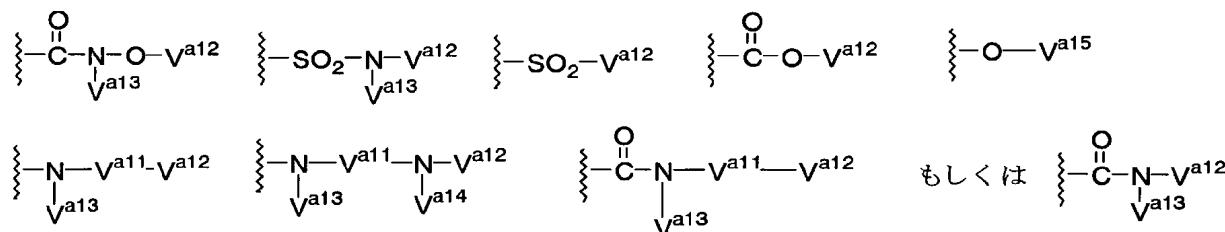
15.  $R^{a12}$  が、シアノ基または式-CO-NH- $R^{a62}$  (式中、 $R^{a62}$  は水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基または置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基を意味する。) で表される基であ

る、請求項 11～14 のいずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

16. 一般式

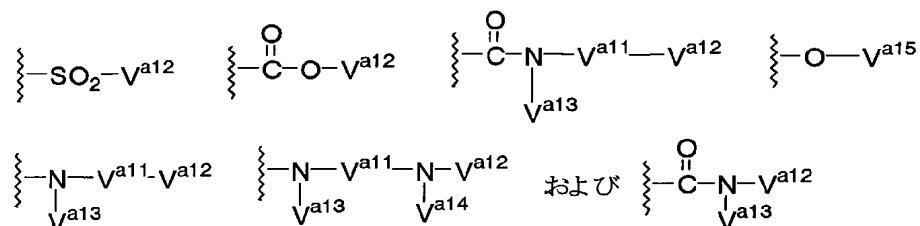


(式中  $Z^{21}$  は水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基または置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  脂環式炭化水素基を意味する；  $R^{a120}$  は、シアノ基または式



(式中、  $V^{a15}$  は置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  脂環式炭化水素基を意味する。  $V^{a11}$ 、  $V^{a12}$ 、  $V^{a13}$  および  $V^{a14}$  は請求項 7 における  $V^{a11}$ 、  $V^{a12}$ 、  $V^{a13}$  および  $V^{a14}$  とそれ同意義を意味する。) で表わされる基を意味する；

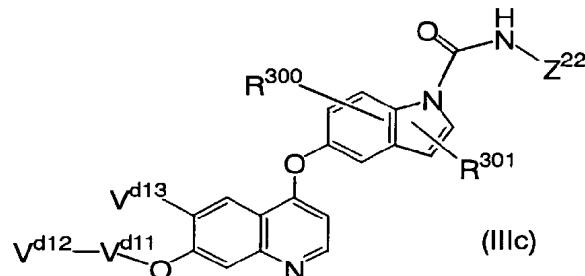
$R^{300}$  および  $R^{301}$  は請求項 11 における  $R^{300}$  および  $R^{301}$  とそれ同意義を意味する；  $R^{a11}$  は請求項 7 における  $R^{a11}$  とそれ同意義を意味する；ただし、  $R^{a120}$  が式



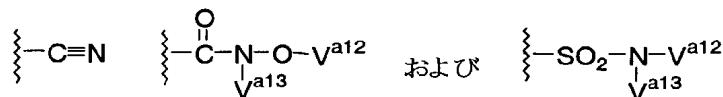
(式中、 $V^{a11}$ 、 $V^{a12}$ 、 $V^{a13}$ および $V^{a14}$ は請求項7における $V^{a11}$ 、 $V^{a12}$ 、 $V^{a13}$ および $V^{a14}$ とそれぞれ同意義を意味する。 $V^{a15}$ は前記定義と同意義を意味する。) からなる群から選ばれる基を意味し、かつ $Z^{21}$ が(a)  $C_{3-8}$ 脂環式炭化水素基、(b) 5ないし10員複素環式基または $C_{5-10}$ 脂環式炭化水素基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、(c) 5ないし10員複素環式基または $C_{5-10}$ 脂環式炭化水素基で置換された $C_{2-6}$ アルケニル基または(d) 5ないし10員複素環式基または $C_{5-10}$ 脂環式炭化水素基で置換された $C_{2-6}$ アルキニル基を意味する場合を除く。)

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

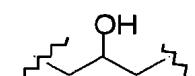
### 17. 一般式



(式中、 $Z^{22}$ は置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基または置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基を意味する； $R^{300}$ および $R^{301}$ は請求項11における $R^{300}$ および $R^{301}$ とそれぞれ同意義を意味する； $V^{d13}$ は式



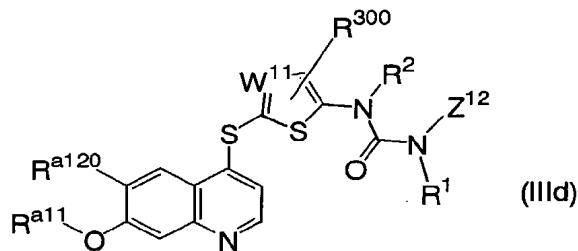
(式中、 $V^{a12}$ および $V^{a13}$ は請求項7における $V^{a12}$ および $V^{a13}$ とそれぞれ同意義を意味する。) からなる群から選ばれる基を意味する； $V^{d11}$ は置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基、または式



で表される基を意味する； $V^{d12}$ は(1)式 $-\text{N R}^{d11} \text{R}^{d12}$  (式中、 $R^{d11}$ および $R^{d12}$ は水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリ

ール基、置換基を有していてもよいし 1 4 員複素環式基または置換基を有していてもよいし 1 4 員芳香族複素環式基を意味する。) で表される基または (2) 置換基を有していてもよいし 1 4 員複素環式基を意味する。) で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

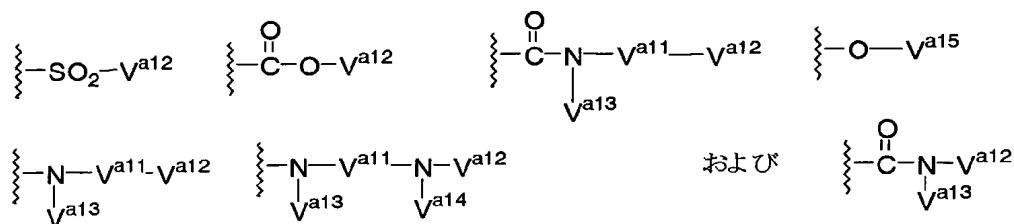
### 18. 一般式



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびZ<sup>12</sup>は請求項2におけるR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびZ<sup>12</sup>とそれぞれ同意義を意味する; W<sup>11</sup>は置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する; R<sup>300</sup>は請求項11におけるR<sup>300</sup>と同意義を意味する; R<sup>a11</sup>は請求項7におけるR<sup>a11</sup>と同意義を意味する; R<sup>a120</sup>は請求項16におけるR<sup>a12</sup>と同意義を意味する; ただし、上記定義において以下の(1)の場合または(2)の場合の化合物は除かれる。(1) R<sup>a120</sup>が式



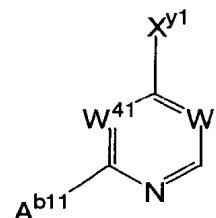
(式中、V<sup>a12</sup>およびV<sup>a13</sup>は請求項7におけるV<sup>a12</sup>およびV<sup>a13</sup>とそれぞれ同意義を意味する。) で表される基を意味し、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が水素原子を意味し、かつZ<sup>12</sup>がC<sub>6-14</sub>アリール基、6ないし14員複素環式基または6ないし14員芳香族複素環式基を意味する場合、(2) R<sup>a120</sup>が式



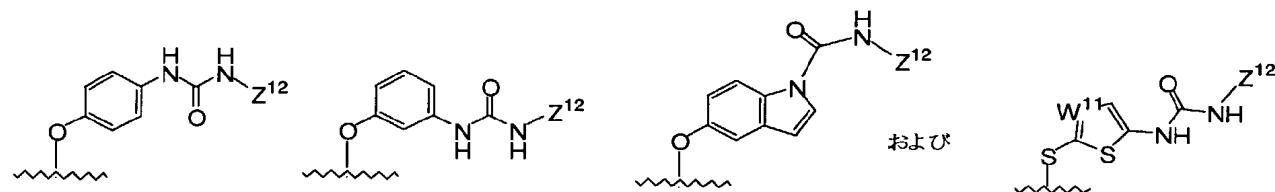
(式中、V<sup>a11</sup>、V<sup>a12</sup>、V<sup>a13</sup>およびV<sup>a14</sup>は請求項7におけるV<sup>a11</sup>、V<sup>a12</sup>、V<sup>a13</sup>およびV<sup>a14</sup>とそれぞれ同意義を意味する。V<sup>a15</sup>は請求項16におけるV<sup>a15</sup>と同意義を意味する。) からなる群から選ばれる基を意味し、R<sup>2</sup>が水素原

子を意味し、かつ $Z^{12}$ が（a） $C_{6-14}$ アリール基、（b）5ないし14員複素環式基、（c）5ないし14員芳香族複素環式基、（d）5ないし10員複素環式基または $C_{5-10}$ 脂環式炭化水素基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、（e）5ないし10員複素環式基または $C_{5-10}$ 脂環式炭化水素基で置換された $C_{2-6}$ アルケニル基、（f）5ないし10員複素環式基または $C_{5-10}$ 脂環式炭化水素基で置換された $C_{2-6}$ アルキニル基または（g）5ないし10員複素環式基または $C_{5-10}$ 脂環式炭化水素基で置換された $C_{3-8}$ 脂環式炭化水素基を意味する場合。）で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

### 19. 一般式

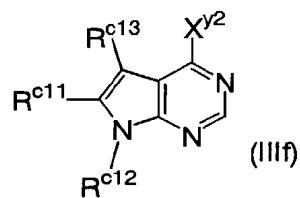


（式中、 $W^{41}$ およびWはそれぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。ただし $W^{41}$ およびWがともに窒素原子である場合は除く； $X^{y1}$ はそれぞれ置換基を有していてもよい式

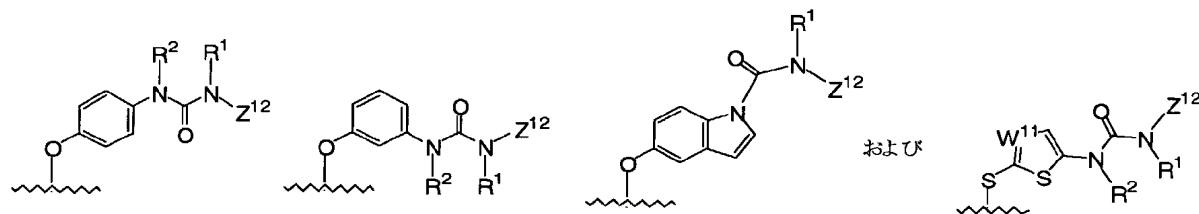


（式中、 $Z^{12}$ は請求項2における $Z^{12}$ と同意義を意味する； $W^{11}$ は置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。）からなる群から選ばれる基を意味する； $A^{b11}$ は請求項9における $A^{b11}$ と同意義を意味する）で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

### 20. 一般式

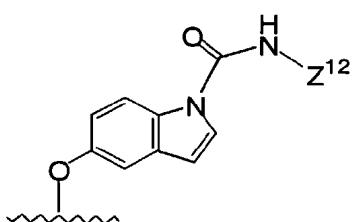


(式中、R<sup>c13</sup>は請求項10におけるR<sup>c13</sup>と同意義を意味する。X<sup>y2</sup>はそれぞれ置換基を有していてもよい式



(式中、Z<sup>12</sup>、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は請求項2におけるZ<sup>12</sup>、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>とそれ同意義を意味する；W<sup>11</sup>は置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。) からなる群から選ばれる基を意味する。R<sup>c11</sup>およびR<sup>c12</sup>は、請求項10におけるR<sup>c11</sup>およびR<sup>c12</sup>とそれ同意義を意味する。ただし、上記定義において以下の(1)の場合または(2)の場合の化合物は除かれる。

(1) R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が水素原子であり、Z<sup>12</sup>が(a)C<sub>6-14</sub>アリール基、(b)5ないし14員複素環式基、(c)5ないし14員芳香族複素環式基、5ないし10員複素環式基またはC<sub>5-10</sub>脂環式炭化水素基で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基、(d)5ないし10員複素環式基またはC<sub>5-10</sub>脂環式炭化水素基で置換されたC<sub>2-6</sub>アルケニル基、(e)5ないし10員複素環式基またはC<sub>5-10</sub>脂環式炭化水素基で置換されたC<sub>2-6</sub>アルキニル基または(f)5ないし10員複素環式基またはC<sub>5-10</sub>脂環式炭化水素基で置換されたC<sub>3-8</sub>脂環式炭化水素基を意味する場合である場合、(2)X<sup>y2</sup>が式

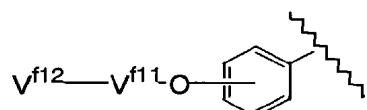


(式中、Z<sup>12</sup>は(a)C<sub>6-14</sub>アリール基、(b)5ないし14員複素環式基、(c)5ないし14員芳香族複素環式基、(d)5ないし10員複素環式基また

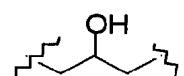
は  $C_{5-10}$  脂環式炭化水素基で置換された  $C_{1-6}$  アルキル基、(e) 5ないし10員複素環式基または  $C_{5-10}$  脂環式炭化水素基で置換された  $C_{2-6}$  アルケニル基、(f) 5ないし10員複素環式基または  $C_{5-10}$  脂環式炭化水素基で置換された  $C_{2-6}$  アルキニル基または(g)  $C_{3-8}$  脂環式炭化水素基を意味する。) で表される基である場合。)

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

## 21. $R^{c11}$ が、式



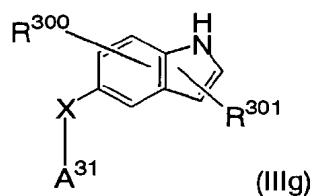
(式中、 $V^{f11}$  は単結合、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキレン基または式



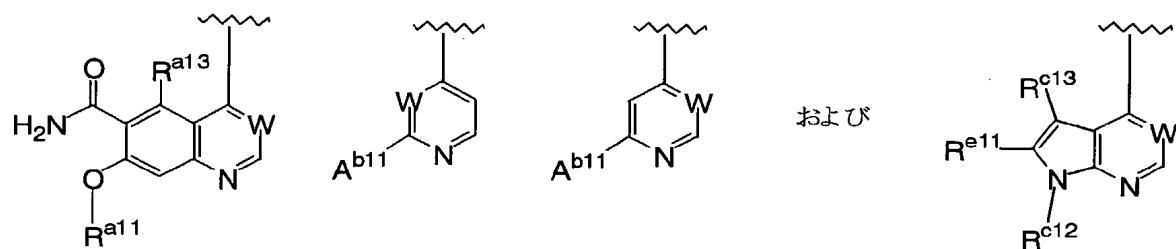
で表される基を意味する;  $V^{f12}$  は(1)水素原子、(2)水酸基、(3)置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基、(4)置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基、(5)置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール基または(6)式- $NR^{f21}R^{f22}$  (式中、 $R^{f21}$  および  $R^{f22}$  はそれぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。) で表される基を意味する。)

で表される基である、請求項10または20記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

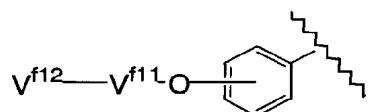
## 22. 一般式



[式中、Xは請求項2におけるXと同意義を意味する;  $R^{300}$  および  $R^{301}$  は請求項11における  $R^{300}$  および  $R^{301}$  とそれぞれ同意義を意味する;  $A^{31}$  は、式

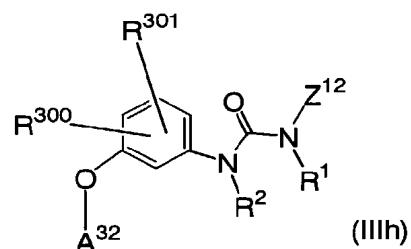


(式中、R<sup>c13</sup>は請求項10におけるR<sup>c13</sup>と同意義を意味する。W、R<sup>a11</sup>およびR<sup>a13</sup>は請求項7におけるW、R<sup>a11</sup>およびR<sup>a13</sup>とそれぞれ同意義を意味する；A<sup>b11</sup>は請求項9におけるA<sup>b11</sup>と同意義を意味する；R<sup>c12</sup>は請求項10におけるR<sup>c12</sup>とそれぞれ同意義を意味する；R<sup>e11</sup>は式

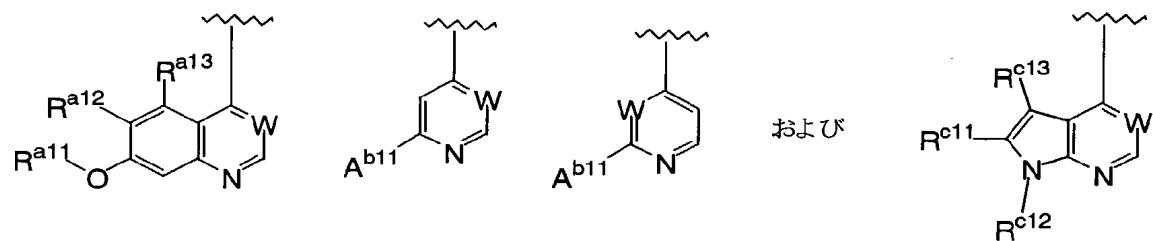


(式中、V<sup>f11</sup>およびV<sup>f12</sup>は請求項21におけるV<sup>f11</sup>およびV<sup>f12</sup>とそれぞれ同意義を意味する。ただしV<sup>f12</sup>が水素原子である場合は除く)で表される基を意味する。)からなる群から選ばれる基を意味する。] で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

### 23. 一般式



(式中、Z<sup>12</sup>、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は請求項2におけるZ<sup>12</sup>、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>とそれぞれ同意義を意味する；R<sup>300</sup>およびR<sup>301</sup>は請求項11におけるR<sup>300</sup>およびR<sup>301</sup>とそれぞれ同意義を意味する；A<sup>32</sup>は、式



(式中、 $R^{c13}$ は請求項10における $R^{c13}$ と同意義を意味する。W、 $R^{a11}$ 、 $R^{a12}$ および $R^{a13}$ は請求項7におけるW、 $R^{a11}$ 、 $R^{a12}$ および $R^{a13}$ とそれぞれ同意義を意味する； $A^{b11}$ は請求項9における $A^{b11}$ と同意義を意味する； $R^{c11}$ および $R^{c12}$ は請求項10における $R^{c11}$ および $R^{c12}$ とそれぞれ同意義を意味する。) からなる群から選ばれる基を意味する。)

24. 前記化合物が、N-(4-(6-シアノ-7-(3-(4-ピリジル)プロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1,2,3-トリアゾール-2-イル)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1,2,3-トリアゾール-2-イル)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(1,3-チアゾール-2-イル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(3-シアノフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(2-(メチルスルホニル)フェニル)ウレア

、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-シクロプロピルウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(1,3-チアゾール-2-イル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-シクロプロピルウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-シクロプロピルメチルウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-(モルホリン-4-イル)プロポキシ)キノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-(ジエチルアミノ)プロポキシ)-4-キノリルオキシ)フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-(4-モルホリノ)プロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(3-(メチルスルホニル)フェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-(ジエチルアミノ)プロポキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-(1-(4-エチルビペラジノ)プロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-シアノプロポキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-(メチルスルホニル)エトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-(メチルスルホニル)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-フェニルウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア

、N-(4-(6-シアノ-7-(3-メトキシカルボニルプロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-カルボキシプロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-(2-ハイドロキシエトキシ)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-(ジエチルアミノ)プロポキシ)-4-キノリルオキシ)フェニル)-N'-(3-(メチルスルホニル)フェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-(4-モルホリノ)プロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(3-(メチルスルホニル)フェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-(ジエチルアミノ)プロポキシ)-4-キノリルオキシ)フェニル)-N'-(フェニルウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-(4-モルホリノ)プロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-キノリル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(3-アセトアミドフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-ベンジルオキシ-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(フェニルウレア、4-(4-((4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-4-((1, 3-チアゾール-2-イルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド、7-(2-メトキシエトキシ)-4-((1, 3-チアゾール-2-イルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド、4-(4-((アニリノカルボニル)アミノ)-3-フルオロフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、4-(4-((4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ

) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、4 - (4 - ((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、7 - メトキシ - 4 - (4 - ((1, 3 - チアゾール - 2 - イルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、4 - (4 - ((2, 4 - ジフルオロアニリノ)カルボニル)アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、4 - (4 - ((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、4 - (5 - ((アニリノカルボニル)アミノ) - 2 - ピリジルオキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、4 - (4 - (アニリノカルボニル)アミノフェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、4 - (4 - ((2, 4 - ジフルオロアニリノ)カルボニル)アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、4 - (4 - ((4 - フルオロアニリノ)カルボニル)アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - (4 - ((1, 3 - チアゾール - 2 - イルアミノ)カルボニル)アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 6 - キノリンカルボキサミドおよび4 - (4 - ((4 - フルオロアニリノ)カルボニル)アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミドから選ばれるいずれか1の化合物である、請求項1または2記載の化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物。

25. 前記化合物が、N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル)オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - (4 - フルオロフェニル)ウレア、N - (2 - クロロ - 4 - ((6 - シアノ - 7 - ((1 - メチル - 4 - ピペリジル)メトキシ) - 4 - キノリル)オキシ)フェニル) - N ' - シクロプロピルウレア、N - (4 - ((6 - シアノ - 7 - (((2R) - 3 - (ジエチルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル)オキシ) - 4 - キノリル)オキシ)フェニル) - N ' - (4 - フルオロフェニル)ウレア、N - (4 - ((6 - シアノ - 7 -

((2R) —2—ヒドロキシ—3—(1—ピロリジノ) プロピル) オキシ) —4—キノリル) オキシ) フェニル) —N‘—(4—フルオロフェニル) ウレア、N—{4—[6—シアノ—7—(2—ヒドロキシ—3—ピロリジン—1—イル—プロポキシ) —キノリン—4—イロキシ] —2—メチルフェニル} —N‘—シクロプロピル—ウレア、4—(4—(4—フルオロアニリノ) カルボニル) —4—メチルアミノフェノキシ) —7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、4—(3—クロロ—4—(シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) —7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、4—(3—クロロ—4—(シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) —7—(2—メトキシエトキシ) —6—キノリンカルボキサミド、N 6—シクロプロピル—4—(3—クロロ—4—((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) —7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、N 6—(2—メトキシエチル) —4—(3—クロロ—4—((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) —7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、N 6—(2—フルオロエチル) —4—(3—クロロ—4—((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) —7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、N 6—メチル—4—(3—クロロ—4—((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) —7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、N 6—エチル—4—(3—クロロ—4—((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) —7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、6—カルバモイル—4—(1—エチルカルバモイル—1H—インドール—5—イルオキシ) —7—メトキシキノリン、6—カルバモイル—7—メトキシ—4—(1—プロピルカルバモイル—1H—インドール—5—イルオキシ) キノリン、6—カルバモイル—7—メトキシ—4—[1—(1—メチル) エチルカルバモイル—1H—インドール—5—イルオキシ] キノリン、N 4—(4—{4—[(アニリノカルボニル) アミノ]} —3—クロロ

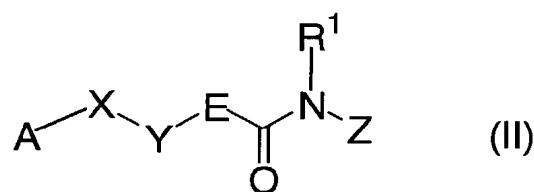
フェノキシ} - 2 - ピリジル) - 1 - メチル - 4 - ピペリジンカルボキサミド、N 1 - フェニル - 3 - クロロ - 5 - [(2 - {[(1 - メチル - 4 - ピペリジル) カルボニル] アミノ} - 4 - ピリジル) オキシ] - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド、N 4 - [4 - (3 - クロロ - 4 - {[(4 - フルオロアニリノ) カルボニル] アミノ} フェノキシ) - 2 - ピリジル] - 1 - メチル - 4 - ピペリジンカルボキサミド、1 - (2 - クロロ - 4 - {6 - [4 - (2 - ジエチルアミノエトキシ) - フェニル] - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ} フェニル) - 3 - シクロプロピルウレア、1 - {2 - クロロ - 4 - [6 - [4 - ((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ジエチルアミノプロポキシ) - フェニル] - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - フェニル} - 3 - シクロプロピルウレア、1 - (2 - クロロ - 4 - {6 - [4 - ((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ピロリジンノプロポキシ) - フェニル] - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - フェニル} - 3 - シクロプロピルウレア、および 1 - (2 - クロロ - 4 - {6 - [4 - (2 - ジエチルアミノプロポキシ) - フェニル] - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ} フェニル) - 3 - シクロプロピルウレアから選ばれるいずれか 1 の化合物である、請求項 1 または 2 記載の化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物。

26. 前記化合物が、4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、4 - (3 - クロロ - 4 - (エチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、N 6 - メトキシ - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、4 - (3 - クロロ - 4 - (メチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミドおよび N 6 - メトキシ - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミドから選ばれるいずれか 1 の化合物である、請求項 1 または 2 記載の化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物。

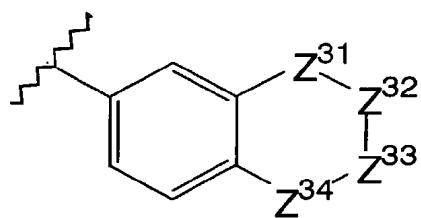
27. 請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする医薬。

28. 請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする血管新生阻害活性に基づく医薬。

29. 一般式



[式中、Aは、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基を意味する；Xは、酸素原子、硫黄原子、-SO-または-SO<sub>2</sub>-を意味する；Yは、置換基を有していてもよいC<sub>6-14</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキレン基を意味する；Eは、単結合または-NR<sup>2</sup>-を意味する；R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれそれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アシル基または置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基を意味する；Zは、式-Z<sup>11</sup>-Z<sup>12</sup>（式中、Z<sup>11</sup>は単結合、酸素原子、硫黄原子、-CO-、-SO<sub>2</sub>-または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキレン基を意味し、Z<sup>12</sup>は水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよいC<sub>6-14</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基または式



(式中、 $Z^{31}$ 、 $Z^{33}$ および $Z^{34}$ は、それぞれ独立してメチレン基、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-$ または $-\text{O}-$ 、を意味する。 $Z^{32}$ は単結合、メチレン基、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-$ または $-\text{O}-$ を意味する。)で表される基を意味する。)で表される基を意味する。ただし、Aは、(1)シアノ基、(2)ハロゲン原子、(3)ニトロ基および(4)式 $-\text{V}^{x1}-\text{V}^{x2}-\text{V}^{x22}-\text{V}^{x3}$ (式中、 $\text{V}^{x1}$ 、 $\text{V}^{x2}$ および $\text{V}^{x2}$ はそれぞれ独立して、単結合、酸素原子、硫黄原子、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、式 $-\text{NR}^{x1}-$ 、式 $-\text{CONR}^{x1}-$ 、式 $-\text{NR}^{x1}\text{CO}-$ 、式 $-\text{SO}_2\text{N}$  $\text{R}^{x1}-$ 、式 $-\text{NR}^{x1}\text{SO}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CO}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、式 $-\text{NR}^{x1}\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、式 $-\text{NR}^{x1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{x2}-$ 、式 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{x1}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキレン基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{3-8}$ 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{6-14}$ アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基または置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基を意味する;  $\text{V}^{x3}$ 、 $\text{R}^{x1}$ および $\text{R}^{x2}$ は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{3-8}$ 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{6-14}$ アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基または置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基を意味する。)からなる群から選ばれる1ないし6個の基で置換されていてもよい。]で表される化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物と、薬理学的に許容されうる担体とを含む医薬組成物。

30. 請求項1または2記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする、血管新生阻害作用が有効な疾患に対する

る予防・治療剤。

3 1. 請求項 1 または 2 記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする血管新生阻害剤。

3 2. 請求項 1 または 2 記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする抗腫瘍剤。

3 3. 請求項 1 または 2 記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする血管腫治療剤。

3 4. 請求項 1 または 2 記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする癌転移抑制剤。

3 5. 請求項 1 または 2 記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする網膜血管新生症治療剤または糖尿病性網膜症治療剤。

3 6. 請求項 1 または 2 記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする炎症性疾患治療剤。

3 7. 請求項 1 または 2 記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする、変形性関節炎、リューマチ性関節炎、乾せん、または遅延性過敏反応からなる炎症性疾患治療剤。

3 8. 請求項 1 または 2 記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とするアテローム性動脈硬化症治療剤。

3 9. 請求項 1 または 2 記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする、膵臓癌治療剤、胃癌治療剤、大腸癌治療剤、乳癌治療剤、前立腺癌治療剤、肺癌治療剤、腎癌治療剤、脳腫瘍治療剤、血液癌治療剤または卵巣癌治療剤。

4 0. 請求項 1 または 2 記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする、血管新生阻害作用に基づく抗腫瘍剤。

4 1. 請求項 1 または 2 記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与して、血管新生阻害作用が有効な疾患を予防・治療する方法。

4 2. 請求項 1 または 2 記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩

またはそれらの水和物を、血管新生阻害作用が有効な疾患に対する予防・治療剤の製造に用いること。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/09221

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl' C07D213/74, 75, 215/48, 239/47, 401/12, 14, 413/12, 405/12, 409/12, 413/12, 417/12, 14, 471/14, 491/048, 495/04, A61K31/4709, 47, 5377, 496, 4545, 519, 44, 437, 4439, 505, A61P9/00, 10, 35/00, 27/02, 29/00, 19/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl' C07D213/00-75, 215/00-48, 239/00-47, 401/00-14, 413/00-12, 405/00-12, 409/00-12, 413/00-12, 417/00-14, 471/00-14, 491/00-048, 495/00-04, A61K31/00-5377, A61P9/00-10, 35/00, 27/00-02, 29/00, 19/00-02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 11-158149 A (Kirin Brewery Company, Limited), 15 June, 1999 (15.06.99), Full text (Family: none)	1-5,27-40,42
A		6-26
X	WO 00/43366 A1 (Kirin Brewery Company, Limited), 27 July, 2000 (27.07.00), Full text (Family: none)	1-5,27-40,42
A		6-26
X,Y	WO 97/17329 A1 (Kirin Brewery Company, Limited), 15 May, 1997 (15.05.97), Full text	1-5,27-40,42
A	& EP 860433 A1 & US 6143764 A	6-26
PX,PY	WO 01/47931 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 05 July, 2001 (05.07.01), Full text (Family: none)	1-5,27-40,42
PA		6-26

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 21 December, 2001 (21.12.01)	Date of mailing of the international search report 15 January, 2002 (15.01.02)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/09221

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX, PY	WO 01/47890 A1 (Kirin Brewery Company, Limited), 05 July, 2001 (05.07.01), Full text (Family: none)	1-5,27-40,42
PA		6-26
Y	SPACEY, G. D., UINGS, I. J., SLATER, M., HIRST, S., BONSER, R. W., "Indolocarbazoles: Potent and Selective Inhibitors of Platelet-Derived Growth Factor Receptor Autophosphorylation", Biochemical Pharmacology, (1998), Vol.55, No.3, pages 261 to 271	1-5,27-40,42
A		6-26
Y	FOLKMAN, A. J., "New Perspectives in Clinical Oncology from Angiogenesis Research", European Journal of Cancer, (1996), Vol.32, No.14, pages 2534 to 2539	1-5,27-40,42
A		6-26
T	DEPLANQUE, G., HARRIS, A. L., "Anti-angiogenic agents: clinical trial design and therapies in development", European Journal of Cancer, August, 2000, Vol. 36, No.13, pages 1713 to 1724	1-40,42
X	KOTVA, R., CERNY, A., SEMONSKY, M., "Substances with antineoplastic activity. LIII. N. (.delta.- (4-pyrrolo [2,3-d]pyrimidinylthio)valeryl) amino acids and analogous derivatives of di- and triglycine", Czech. Chem. Commun., (1973), Vol.38, No.5, pages 1438 to 1444	1-3,10,27-34, 39,40,42
A	entire description; especially, from page 1440, compound II	9-26
X, Y	WO 98/37079 A1 (Berlex Laboratories, Inc., Pharmacopeia, Inc., et al.), 27 August, 1998 (27.08.98), entire description; especially, Claims; description, pages 46 to 49, etc.	1-4,9,27-40,42
A	& EP 968206 A1	9-26
Y	BUSSOLINO, F., ALBINI, A., CAMUSSI, G., PRESTA, M., VIGLIETTO, G., ZICHE, M., PERSICO, G., "Role of Soluble Mediators in Angiogenesis", European Journal of Cancer, (1996), Vol.32, No.14, pages 2401 to 2412	1-40,42
X	WANG, F., SCHWABACHER, A. W., "A convenient set of bidentate pyridine ligands for combinatorial synthesis", Tetrahedron Letters, (1999), Vol.40, No.26, pages 4779 to 4782; especially, pages 4780, 4781, chemical compounds in series c	1-3,9
X	US 4764454 A (Fuji Photo Film Co., Ltd.), 16 August, 1988 (16.08.88), especially, columns 15, 16, chemical compound (17) JP 62-168137 A2	1-3,9

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP01/09221

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 41

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 41 relates to a method for treatment of the human body by therapy which does not require an international search in accordance with Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT.

2.  Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3.  Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

(See extra sheet.)

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**



The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.



No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP01/09221

Continuation of Box No. II of continuation of first sheet (1)

This international application relates to compounds having neovascularization inhibiting effect and use of the same.

As a prior art relating to neovascularization inhibitors, JP, 11-158149, A, the laying-open of which has been carried out before the priority date of this international application, discloses quinolylxophenylurea derivatives having neo-vascularization inhibiting effect. Thus, there have been publicly known compounds characterized by both neo-vascularization inhibiting effect and a structure bearing a two rings connected by an ether linkage and an amide analogue group. In the sight of the prior art, therefore, such characteristics are not special technical features linking compounds of claim 1 together.

This International Searching Authority finds that this international application relates to the following three inventions, with the result of partial international search about the group (1) being attached to this order:

1. a group of inventions relating to compounds set forth in claims 7, 8, and 11-18 and use of the same,
2. a group of inventions relating to compounds set forth in claims 9 and 19 and use of the same, and
3. a group of inventions relating to compounds set forth in claims 10, 20 and 21 and use of the same.

**<About the subject of prior art search>**

Although compounds are represented by the general formula in claims 1-6, most of the constituent moieties of the formula are represented by variable groups including many practical choices, and only some of the compounds set forth in these claims are supported by the description in the sense of Article 6 of the PCT and disclosed in the sense of Article 5 of the PCT to such an extent that a meaningful international search can be carried out. The same applies to claims 27-40 and 42 relating to use of the compounds.

In this international search report, therefore, prior art search has been made only about compounds which are supported by the description in the sense of Article 6 of the PCT and disclosed in the sense of Article 5 of the PCT to such an extent that a meaningful search can be carried out, that is, compounds wherein A is one of the groups set forth in claims 7-10, and the results of the search are given. The same applies to use of the compounds.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.C1. 7 C07D213/74, 75, 215/48, 239/47, 401/12, 14, 413/12, 405/12, 409/12, 413/12, 417/12, 14, 471/14, 491/048, 495/04, A61K31/479, 47, 5377, 496, 4545, 519, 44, 437, 4439, 505, A61P9/00, 10, 35/00, 27/02, 29/00, 19/02

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.C1. 7 C07D213/00-75, 215/00-48, 239/00-47, 401/00-14, 413/00-12, 405/00-12, 409/00-12, 413/00-12, 417/00-14, 471/00-14, 491/00-048, 495/00-04, A61K31/00-5377, A61P9/00-10, 35/00, 27/00-02, 29/00, 19/00-02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY(STN), CAPLUS(STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 11-158149 A (麒麟麦酒株式会社) 15. 6月. 1999 (15. 06. 99) 全文献を参照。 (ファミリーなし)	1-5, 27-40, 42
A		6-26
X	WO 00/43366 A1 (麒麟麦酒株式会社) 27. 7月. 00 (27. 07. 00) 全文献を参照。 (ファミリーなし)	1-5, 27-40, 42
A		6-26

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

## 国際調査を完了した日

21. 12. 01

## 国際調査報告の発送日

15.01.02

## 国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

## 特許庁審査官 (権限のある職員)

齋藤 恵

4 P 9164

印

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
X, Y	WO 97/17329 A1(麒麟麦酒株式会社)15.5月.1997(15.05.97) 全文献を参照。 &EP 860433 A1 &US 6143764 A	1-5, 27-40, 42
A		6-26
PX, PY	WO 01/47931 A1 (協和醸酵株式会社) 5.7月.2001(05.07.01) 全文献を参照。 (ファミリーなし)	1-5, 27-40, 42
PA		6-26
PX, PY	WO 01/47890 A1(麒麟麦酒株式会社)5.7月.2001(05.07.01) 全文献を参照。 (ファミリーなし)	1-5, 27-40, 42
PA		6-26
Y	SPACEY, G. D. ; UINGS, I. J. ; SLATER, M. ; HIRST, S. ; BONSER, R. W. Indolocarbazoles: Potent and Selective Inhibitors of Platelet-Derived Growth Factor Receptor Autophosphorylation. Biochemical Pharmacology, 1998, Vol. 55, No. 3, p. 261-271	1-5, 27-40, 42
A		6-26
Y	Folkman, A. J. New Perspectives in Clinical Oncology from Angiogenesis Research	1-5, 27-40, 42
A	European Journal of Cancer, 1996, Vol. 32, No. 14, p. 2534-2539	6-26
T	DEPLANQUE, G. ; HARRIS, A. L. Anti-angiogenic agents: clinical trial design and therapies in development. European Journal of Cancer, August 2000, Vol. 36, No. 13, p. 1713-1724	1-40, 42
X	KOTVA, R. ; CERNY, A. ; SEMONSKY, M. Substances with antineoplastic activity. LIII. N. (delta.-(4-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinylthio)valeryl) amino acids and analogous derivatives of di- and triglycine. Czech. Chem. Commun., 1973, Vol. 38, No. 5, p. 1438-1444 全文献を参照。特に、p. 1440以降に記載のCompounds II以降を参 照。	1-3, 10, 27-34, 39, 40, 42
A		9-26
X, Y	WO 98/37079 A1 (BERLEX LABORATORIES, INC. ; PHARMACOPEIA, INC. ; et al.)27.8月.1998(27.08.98) 全文献の記載、特に、クレームおよび明細書46-49頁などを参照。 &EP 968206 A1	1-4, 9, 27-40, 42
A		9-26

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	BUSSOLINO, F. ; ALBINI, A. ; CAMUSSI, G. ; PRESTA, M. ; VIGLIETTO, G. ; ZICHE, M. ; PERSICO, G. , Role of Soluble Mediators in Angiogenesis. European Journal of Cancer, 1996, Vol. 32, No. 14, p. 2401-2412	1-40, 42
X	WANG, F. ; SCHWABACHER, A. W. A convenient set of bidentate pyridine ligands for combinatorial synthesis. Tetrahedron Lett., 1999, Vol. 40, No. 26, p. 4779-4782 特に、p. 4780, 4781に記載の c の系列の化合物を参照。	1-3, 9
X	US 4764454 A (FUJI PHOTO FILM CO. LTD.) 16. 8月. 1988 (16. 08. 88) 特に、第15, 16欄の化合物(17)を参照。 JP 62-168137 A2	1-3, 9

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 41 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、国際調査をすることを要しない国際出願の対象としてPCT規則39.1(iv)に規定された治療による人体の処置方法に該当する。
2.  請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3.  請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

(別紙を参照。)

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあつた。  
 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかつた。

## &lt;第II欄の続き&gt;

本国際出願は、血管新生阻害作用を有する化合物とその用途に関するものである。

血管新生阻害剤に関する先行技術として、本国際出願の優先日前に出願公開された JP 11-158149 A には、血管新生阻害作用を有するキノリルオキシフェニルウレア誘導体が記載されている。このように、血管新生阻害作用を有し、エーテル結合により連結された二つの環構造と、アミド類似基を有することを構造上の特徴とする化合物は、公知であるから、先行技術に照らしてみれば、このような特徴は、もはや請求の範囲1に記載された個々の化合物を結びつける特別な技術的特徴とはなり得ない。

そこで、国際調査機関は本国際出願が次の3つの発明に関するものであると認定し、次の(1)に示す発明について部分的な国際調査の結果を本命令書に添付した。

- (1) 請求の範囲7、8、11-18に記載された化合物、および、その用途に関する発明
- (2) 請求の範囲9、19に記載された化合物、および、その用途に関する発明
- (3) 請求の範囲10、20、21に記載された化合物、および、その用途に関する発明

## &lt;先行技術文献調査の対象について&gt;

請求の範囲1-6に記載された化合物は、その一般式の大部分が多数の実際上の選択肢を含む可変の基で表され、有意義な国際調査を行うことができる程度に、PCT第6条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT第5条の意味において開示されているのは、請求の範囲に記載された化合物の特定の部分に限られている。この点は、これら化合物の用途に関する請求の範囲27-40、42についても同様である。

したがって、本国際調査報告においては、有意義な国際調査を行うことができる程度に、PCT第6条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT第5条の意味において開示されている部分、すなわち、基Aとして請求の範囲7-10に示されたものであるような化合物に限定して行った先行技術文献調査の結果を示してある。また、化合物の用途についても、同様である。